

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
Sección de Químicas



TESIS DOCTORAL

**Síntesis y estudio como inhibidores de monoaminoxidasa de  
3-(N-alkuil-N-(2-propinil)-)-amino meyl indoles**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Jesús María Martínez López**

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS  
SECCION DE QUIMICAS



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



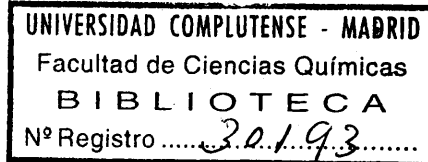
5322351079

T1  
547  
MAR

SINTESIS Y ESTUDIO COMO INHIBIDORES DE  
MONOAMINOOXIDASA DE 3-( N-ALQUIL-N-(2-  
PROPINIL)-)-AMINO METIL INDOLES

TESIS

Para optar al Grado de Doctor en Ciencias,  
Sección de Químicas, por  
JESUS MARIA MARTINEZ LOPEZ



INSTITUTO DE QUIMICA ORGANICA GENERAL DEL CENTRO NACIONAL DE QUIMICA  
ORGANICA. SECCION DE ENZIMOQUIMICA. MADRID.

Este trabajo ha sido realizado en la Sección de Enzimoquímica, Departamento de Productos Naturales, del Instituto de Química Orgánica General del Centro Nacional de Química Orgánica, del Patronato de Investigación Científica y Técnica " Juan de la Cierva " del C. S. I. C., bajo la supervisión del Prof. Dr. D. Manuel Lora Tamayo, director del Centro, y la dirección de los Profesores de Investigación, Dr. D. Eldiberto Fernández Alvarez, Jefe del Departamento, y Dr. D. Antonio Alemany Soto. A ellos les expreso mi más sentido agradecimiento.

Así mismo, agradezco al Ministerio de Educación y Ciencia la ayuda prestada a través de la concesión de una de sus Becas de Formación de Personal Investigador, durante el período 1970-2; a mis compañeros, Investigadores, Becarios y Personal Auxiliar de la Sección de Enzimoquímica por su ayuda en la resolución de distintos problemas; al Personal Auxiliar del Departamento de Análisis y Técnicas Instrumentales del Instituto, que dirige el Prof. Dr. D. J. Calderón, su colaboración en la realización de los análisis y espectros, sin cuya ayuda hubiera sido imposible la realización de esta Tesis.

Madrid, Noviembre de 1.973

## INDICE

### Parte I: Introducción

1.- Objeto del trabajo .....	6
2.- Aminas biógenas. Formación. Metabolismo e importancia fisiológica .....	7
3.- Aminooxidasas. Clasificación. Mecanismo de acción y efectos fisiológicos de su inhibición .....	14
4.- Tipos de inhibidores de monoaminooxidasa. Propargilaminas .....	18
5.- Propiedades psicofarmacológicas de los compuestos indólicos .....	22
6.- Plan de trabajo .....	25

### Parte II: Síntesis de (2-propinil)aminas indólicas

#### A) Parte Teórica

1.- Caminos de síntesis .....	30
2.- Síntesis de aldehídos .....	34
3.- Síntesis de azometinas .....	37
4.- Síntesis de aminas secundarias .....	40
5.- Síntesis de aminas terciarias .....	42
6.- Cromatografía .....	49
7.- Espectroscopía Infrarroja .....	51
8.- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear .....	53

#### B) Parte Experimental

1.- Métodos experimentales .....	61
2.- Preparación de intermediarios básicos .....	62
3.- Preparación de azometinas .....	69
4.- Preparación de aminas secundarias .....	80
5.- Preparación de aminas terciarias .....	99

### Parte III: Ensayo de inhibición de monoaminooxidasa

1.- Métodos para la determinación de monoaminooxidasa .....	117
2.- Ensayos de inhibición .....	121
3.- Comentario de los resultados y discusión de relaciones estructura-actividad .....	125

Apéndice: Datos experimentales tabulados de los espectros RMN

Tablas de espectros de RMN .....	134
<u>Resumen y conclusiones</u> .....	192
<u>Bibliografía</u> .....	196

PARTE I : INTRODUCCION

### 1.- OBJETO DEL TRABAJO

El objeto de este trabajo ha sido la preparación de una serie de derivados indólicos de propinilamina y su estudio y valoración " in vitro " como inhibidores de la enzima monoaminoxidasa ( MAO ). El trabajo se justifica por el gran interés potencial que tienen los inhibidores de esta enzima como agentes químico-terapéuticos en el tratamiento de ciertos estados patológicos del sistema nervioso central ( SCN ), como agentes cardiovasculares y en algunos campos farmacológicos y clínicos.

El trabajo que desarrollamos forma parte de un plan más amplio, consecuencia y continuación de los programas en desarrollo en la Sección de Enzimoquímica del Instituto de Química Orgánica General, acerca de la preparación de diversos tipos de derivados indólicos para su estudio como inhibidores de la formación y metabolismo de las aminas biógenas, y agentes terapéuticos potenciales. Con el trabajo objeto de esta Tesis se ha iniciado la preparación y estudios de propinilaminas indólicas como inhibidores de MAO.

Como expondremos más tarde, las monoaminoxidasas son enzimas implicadas en el metabolismo de las aminas biógenas, tales como catecolaminas, indoletilaminas e histamina, las cuales presentan una amplia serie de acciones fisiológicas importantes, relacionadas según el caso con el SNC, el sistema circulatorio, glucemia, neurosecreciones, reacciones inflamatorias, etc. No obstante, por su gran interés e implicación de las catecolaminas y de la serotonina en SNC, nuestro trabajo se ha dirigido en particular a la preparación y estudio de propinilaminas indólicas como inhibidores de monoaminoxidasas y posibles agentes psicoterapéuticos.

Por todo ello, y a título de justificación, comentamos primero el papel de las aminas biógenas en la regulación del tono psíquico de los individuos y algunas otras de sus variadas funciones fisiológicas, así como la misión e importancia fisiológica de las mono-

aminooxidasas. Se resumen también las características más importantes de los inhibidores conocidos de estas enzimas, en lo que se refiere a su historia y estructuras químicas más interesantes, supuestos mecanismos de acción y un breve estudio sobre la aplicación de los derivados de indol como psicofármacos e inhibidores de monoaminooxidasa.

## 2.- AMINAS BIOGENAS. FORMACION. METABOLISMO E IMPORTANCIA FISIOLOGICA.

Las aminas biógenas se definen como aminas que se forman en el organismo en el curso de una reacción metabólica ( 1 ), ordinariamente la descarboxilación de un aminoácido; en la actualidad ocupan un lugar clave en la bioquímica del cerebro y sus funciones, y es por esto que gran parte de la investigación está enfocada hacia la búsqueda de sustancias que interfirieran su biosíntesis, acumulación y metabolismo.

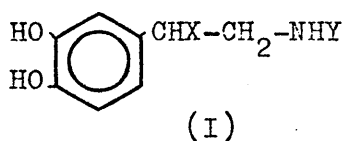
La mayor parte de las publicaciones más recientes clasifican las aminas biógenas importantes en tres tipos de sustancias ( 2 ):

- A) Catecolaminas (I) ( dopamina, norepinefrina, epinefrina, etc. ) ( 3 ).
- B) Serotonina y en general 3-indoletilaminas (II).
- C) Histamina y análogos (III).

y dejan fuera poliaminas como espermina y espermidina, que están presentes en la mayoría de los tejidos y aún en mayor concentración que las catecolaminas o la serotonina. Esto se debe a la gran importancia de las catecolaminas y serotonina en diversas funciones fisiológicas mejor conocidas.

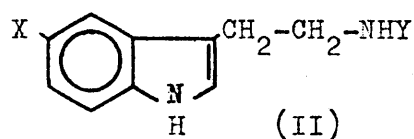
Los tres grupos anteriormente citados tienen bastante en común, tanto por lo que se refiere a su biosíntesis y metabolismo, como a sus modos de actuación. En particular, las catecolaminas o la serotonina, o ambas, según los autores, se estima que actúan como neurohormonas en las terminaciones nerviosas adrenérgicas.





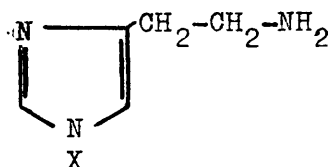
Catecolaminas

- a) X=H, Y=H Dopamina
- b) X=OH, Y=H Norepinefrina
- c) X=OH, Y=CH<sub>3</sub> Epinefrina



3-indoletilaminas

- a) X=H, Y=H Triptamina
- b) X=OH, Y=H Serotonina
- c) X=CH<sub>3</sub>-O, Y=CH<sub>3</sub>-CO Melatonina



- a) X=H Histamina
- b) X=CH<sub>3</sub> N-metil histamina

La concentración de estas aminas en el cerebro es muy baja, lo que quiere decir que se requieren métodos analíticos muy sensibles para su determinación. Algunos métodos hacen uso de las acciones biológicas de estas aminas, pero es muy difícil distinguir entre diferentes sustancias que tengan una acción similar por métodos biológicos. Por medio de la técnica histoquímica fluorescente, de desarrollo relativamente reciente ( 4 ), aplicada a los estudios de distribución regional de las aminas biógenas en el cerebro, se sabe que dichas aminas se almacenan en los elementos neuronales y no en los nervios perivascuales ( 5 ). Las aminas biógenas deben generalmente sus propiedades biológicas características a la presencia de un nitrógeno básico y su inactivación es consecuencia de la eliminación del grupo amino.

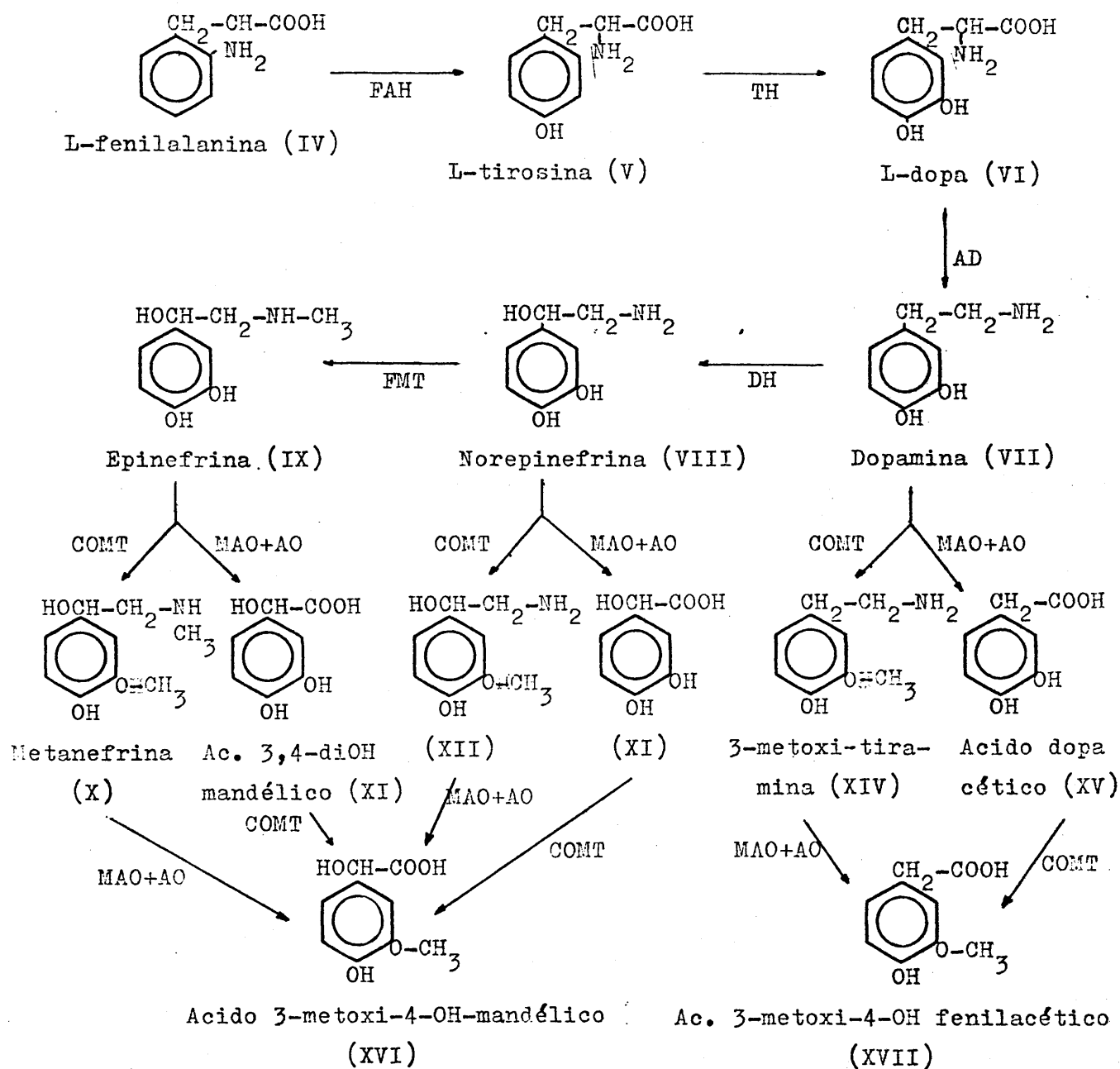
La formación de las aminas biógenas y su degradación o inactivación fisiológica son prácticamente idénticas para las catecolaminas, serotonina e histamina. La biosíntesis transcurre inicialmente por descarboxilación de los correspondientes aminoácidos, L-fenilalanina (IV), L-triptófano (XVIII) o L-histidina (XXVI), catalizadas por las correspondientes descarboxilasas ( descarboxilasa de aminoácidos aromá-

ticos y L-histidina descarboxilasa ) y a través de reacciones de hidroxilación y/o N-metilación, catalizadas por enzimas específicas en cada caso. El metabolismo puede seguir rutas diversas, que ocasionalmente se entrecruzan. Todos ellos son inactivados por desaminación oxidativa catalizada por aminooxidasas; a su vez, las catecolaminas pueden experimentar O-metilación en su grupo 3-OH, catalizadas por O-metiltransferasas; y la histamina N-metilación catalizada por una N-metiltransferasa. A su vez, los O-metil y N-metil derivados formados pueden ser sustratos de las aminooxidasas.

Todo ello conduce a complejos cuadros de secuencia metabólica para los respectivos aminoácidos precursores, que se ilustran de modo muy simplificado en las figuras 1, 2 y 3 de las páginas siguientes.

Aunque el papel específico de estas monoaminas biógenas en el sistema nervioso central no es bien conocido, se ha sugerido que la norepinefrina, dopamina y serotonina tienen una función directa como sustancias transmisoras en el SNC, aunque ninguna de ellas ha sido identificada con absoluta certeza como un neurotransmisor psíquico. No obstante, son hechos claros y experimentalmente bien documentados que los estados de excitación y estímulo psíquico van acompañados de liberación y aumento de concentración de catecolaminas y serotonina en ciertas áreas cerebrales mientras ocurre lo contrario bajo estados depresivos. Así mismo, en diversos trastornos del SNC, como es el caso del parkinsonismo, con sus característicos temblores, ciertas áreas cerebrales registran niveles anormalmente bajos de dopamina. El más moderno y eficaz tratamiento de este estado se logra precisamente con la administración de L-dopa (VI), como precursor de dopamina (VII), junto con inhibidores periféricos de las descarboxilasas de aminoácidos aromáticos, que inhiben el metabolismo no central de L-dopa, y ocasionalmente acompañados de inhibidores de monoaminoxidasa, que bloquean el metabolismo de la dopamina y otras catecolaminas.

Diversos aspectos psicológicos y farmacológicos de la extensa bibliografía sobre el metabolismo de las aminas biógenas, han sido recientemente discutidos en una publicación muy interesante



**Figura 1.** Biosíntesis y metabolismo de catecolaminas

FAH : Fenilalanina hidroxilasa

TH : Tirosina hidroxilasa

DH : Dopamina  $\beta$ -hidroxilasa

AD : Descarboxilasa aminoácidos aromáticos

FMT: Feniletanolamina N-metiltransferasa

MAO: Monoaminoxidasa

COMT: Catecol O-metil transferasa

AO : Aldehído oxidasa

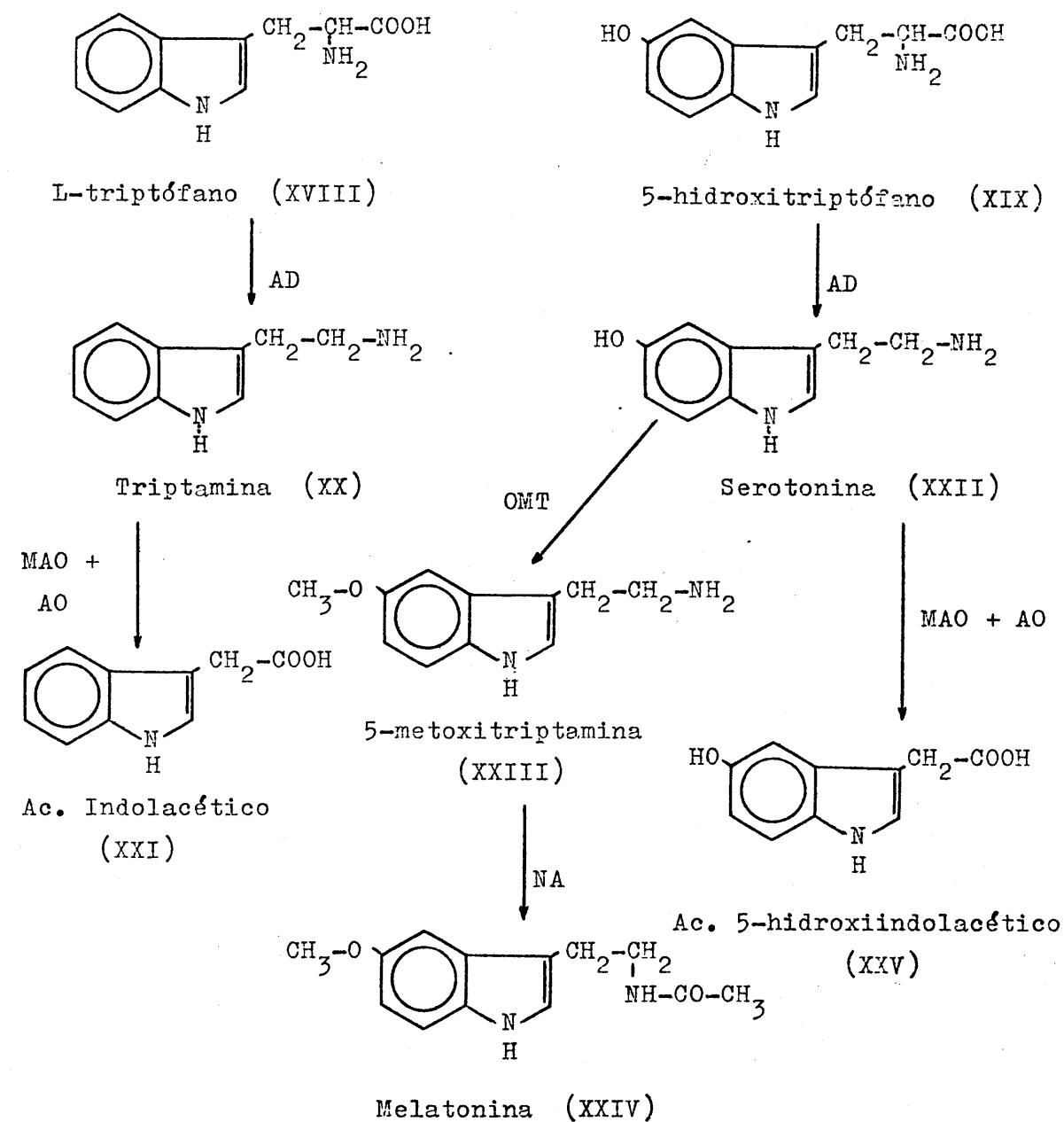


Figura 2. Biosíntesis y metabolismo de serotonina

TH : Triptófano-5-hidroxilasa

OMT : O-metil-transferasa

AD : Descarboxilasa de aminoácidos  
aromáticos

NA : N-acetil-transferasa

AO : Aldehído oxidasa

MAO : Monoaminooxidasa

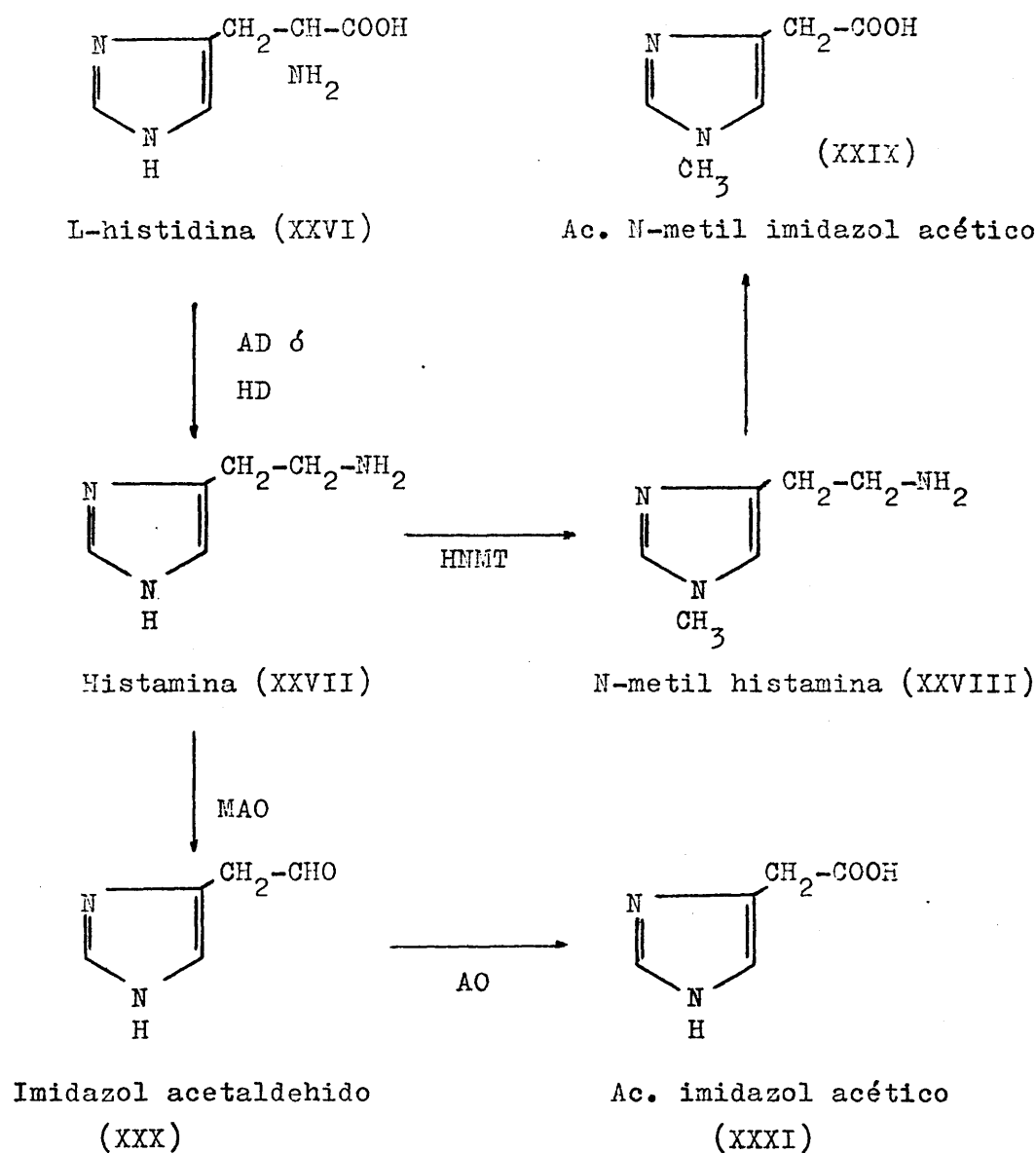


Figura 3. Biosíntesis y metabolismo de histamina

AD: Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos

HD: L-histidina descarboxilasa

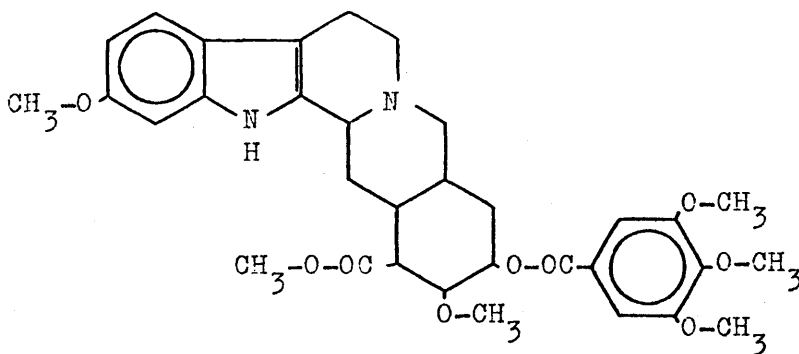
HNMT: Histamina N-metil transferasa

MAO: Aminooxidasas ( monoaminooxidasa, diaminooxidasa )

AO: Aldehido oxidasa

de Bloom y Giarman ( 6 ). En los últimos años, una contribución importante al esclarecimiento de las posibles relaciones entre monoaminas biógenas y el estado afectivo del individuo, ha surgido como consecuencia de los estudios del cambio en el metabolismo de las monoaminas en el cerebro realizados por drogas psicotrópicas clínicamente activas ( 7 ).

Uno de los puntos de partida para el estudio intensivo de la bioquímica y farmacología de las aminas biógenas en el cerebro, aparte de su distribución no uniforme, fué la observación de que las concentraciones de varias aminas en el cerebro se incrementaban con inhibidores de monoaminooxidasa y se reducían con reserpina o sustancias análogas. Este descubrimiento de la acción de la reserpina o sustancias homólogas fué comprobado por Holzbauer y Vogt ( 8 ) para la nor epinefrina, por Pletscher, Shore y Brodie ( 9 ) para la serotonina, y después por Carlsson ( 10 ) para la dopamina.



Reserpina (XXXII)

El descubrimiento de la Rauwolfia y el aislamiento de la reserpina (XXXII), su alcaloide más activo, fue una revolución en el campo terapéutico y psiquiátrico, al demostrarse que los desórdenes neuropsiquiátricos eran sensibles al tratamiento de esta droga. La reserpina se administró primero por su acción psicoterapéutica y sedante a los pacientes con psicosis crónicas o conducta agresiva.

La liberación de estas monoaminas por la reserpina no solamente se realiza en el tejido cerebral, sino que se extiende a todos los lugares de almacenamiento del organismo. Los efectos de la reserpina se han estudiado en sistemas " in vivo " e " in vitro. " ( 8 )

( 9 )( 10 ). La reserpina parece interferir con la unión intraneuronal de las catecolaminas y de la serotonina, permitiéndolas difundirse libremente a través del citoplasma hasta la MAO mitocondrial ( 11 ), resultando por ello una inactivación de estas aminas por desaminación oxidativa. El actual punto de vista del mecanismo de acción de la reserpina es que disminuye la capacidad de acumulación de los tejidos para las catecolaminas y serotonina, pero no su síntesis. Ultimamente Pirch, Reech y Moore ( 12 ) han descubierto en las ratas que la restitución de la serotonina es más rápida que la de la norepinefrina.

La reserpina produce sedación en los animales, hasta un estado que algunos investigadores consideran comparable al de depresión en el hombre ( 13 ). Este hecho está asociado con el descenso en el cerebro de los niveles de norepinefrina, dopamina y serotonina ( 14 ). Recientemente, Shore ( 15 ) ha propuesto una nueva teoría acerca de la liberación inducida por reserpina de monoaminas almacenadas en los tejidos. De acuerdo con dicha teoría, la reserpina compite con la norepinefrina en el mecanismo de captación de las aminas por los órganos de almacenamiento. Bajo la acción de los inhibidores de MAO, la norepinefrina endógena, que ya no se metaboliza por la MAO, desplaza a la reserpina del mecanismo de transporte, y esto disminuye la reducción del nivel de monoaminas.

Por lo que se refiere al cerebro, las catecolaminas y serotonina se localizan principalmente en el tálamo e hipotálamo y en el cerebro medio, es decir, en las áreas que se consideran asociadas a las sensaciones, emotividad y aparato psicomotor.

Durante los últimos años, ha sido posible estudiar " in vivo " los efectos fisiológicos que acompañan a las variaciones de sus concentraciones normales en los tejidos y especialmente en el cerebro. Se ha comprobado que al inhibir " in vivo " su formación, aparecen síntomas de psicod depresión, mientras que el bloqueo de su metabolismo va acompañado de estímulo psíquico.

### 3.- AMINOOXIDASAS. CLASIFICACION. MECANISMO DE

## ACCION Y EFECTOS FISIOLOGICOS DE SU INHIBICION

En 1.940, Zeller ( 16 ) fué el primero en clasificar las aminooxidasas en dos grupos, las monoaminooxidasas ( MAO ) y las diaminooxidasas ( DAO ), basándose en suponer especificidad de sustrato para estas enzimas. Las primeras dudas acerca del significado de este tipo de clasificación surgieron cuando se vió claramente que diaminas alifáticas de cadena larga eran sustratos de MAO y no de DAO ( 17 ). Más tarde, en 1.947, Steensholt ( 18 ) comunicó el descubrimiento de una monoaminooxidasa de hígado de conejo que, aparentemente, no solo oxidaba mescalina ( una monoamina típica ), sino también histamina y cadaverina; más aún, era inhibida por inhibidores típicos de DAO.

En 1.953, Hirsch ( 19 ) encontró en la carne de vaca y en el plasma de oveja una monoaminooxidasa que presentaba una gran afinidad por la espermina y espermidina, comprobándose que esta enzima era inhibida por inhibidores típicos de DAO, tales como cianuro, semicarbazida e hidroxilamina. Kolb ( 20 ) descubrió en 1.956, otra monoaminooxidasa que degradaba rápidamente a la histamina, aunque su efecto sobre cadaverina era menor. En 1.964, Buffoni y Blaschko ( 21 ) obtuvieron una monoaminooxidasa en forma cristalina del hígado de cerdo, y encontraron que su mejor sustrato era bencilamina, sirviendo también mescalina e histamina. La enzima era inhibida por reactivos del grupo carbonilo, como hidroxilamina y semicarbazida.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, Blaschko y sus colaboradores publicaron en 1.959 otro esquema de clasificación de aminooxidasas, tomando como base principalmente las diferencias en los tipos de inhibidores específicos en lugar de sustratos específicos. Se distinguieron, pues, dos grupos:

### GRUPO A: Aminooxidasas resistentes a reactivos carbonílicos

1.- Monoaminooxidasa clásica: Una enzima intracelular, principalmente mitocondrial e insoluble, que está presente en muchos tejidos de animales vertebrados e invertebrados ( 22 ). Las aminooxidasas de este grupo actúan sobre aminas primarias, secundarias y terciarias y sobre diaminas alifáticas de cadena larga.



2.- Histaminasa: En el hígado de ratón.

GRUPO B: Aminooxidasas inhibidas por reactivos carbonílicos

1.- Histaminasa clásica: DAO ( 24 ), es principalmente una enzima intracelular, probablemente mitocondrial y soluble ( 25 ).

2.- Enzimas del plasma: Enzimas extracelulares ( 19 )( 26 )( 27 ).

3.- Aminooxidasas de hígado de conejo: Mescalina oxidasa ( 18 )( 20 ) ( 28 )( 29 ).

4.- Aminooxidasas en plantas: Aminooxidasa en la semilla del guisante ( 30 ).

5.- Aminooxidasa bacterial: Poliaminooxidasa ( 31 ).

Las aminooxidasas de este grupo oxidan a las aminas primarias, pero no actúan sobre las secundarias.

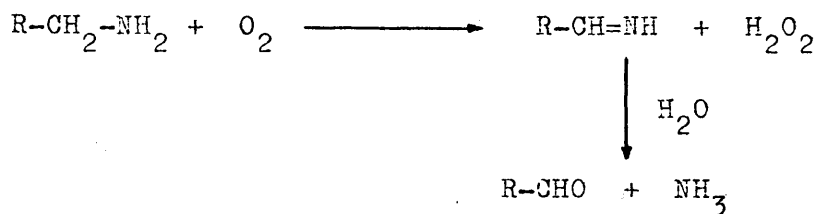
Una clasificación similar de aminooxidasas, basada también en las diferencias frente a inhibidores específicos, fué propuesta por Zeller y col. en 1.959 ( 32 ). Según Zeller, las enzimas que atacan compuestos alifáticos con grupos aminos terminales pueden dividirse por su comportamiento frente a la semicarbazida en dos grupos:

GRUPO I : Monoaminooxidasas resistentes a la semicarbazida y con un solo tipo de receptor en su centro activo. Aquí se incluye la MAO.

GRUPO II : Diaminooxidasas sensibles a la semicarbazida y con dos tipos de receptores en su centro activo.

Según Zeller ( 32 ), ambos grupos de aminooxidasas forman la familia completa de enzimas homólogas. Estas enzimas tienen algunos sustratos en común ( 33 ), como por ejemplo histamina, 1,4-metilhistamina, tiramina y mescalina ( 34 )( 35 ), y las enzimas de ambos grupos son inhibidas por aril- y alquil hidracinas sustituidas. Zeller y sus colaboradores ( 36 ) consideran a la hidracina y sus derivados como pseudoaminas.

El grupo de monoaminooxidasas comprende enzimas que catalizan la oxidación de una amina primaria o secundaria al correspondiente aldehído, probablemente a través de una reacción de deshidrogenación, con formación de un imino compuesto y posterior hidrólisis de éste último aldehído, liberando amoníaco y peróxido de hidrógeno, según el esquema siguiente ( 37 )



El mecanismo de transferencia electrónica de la amina al oxígeno molecular no es bien conocido. Se sabe, sin embargo, que el oxígeno no puede reemplazarse por otro aceptor de hidrógeno ( 35 ).

La genética y estructura básica de las diversas MAO no se conoce. Youdim y Sourkes ( 38 ) han sugerido que en mitocondrios de hígado de rata, existen dos tipos de MAO, uno que depende de una coenzima que contiene riboflavina, y otra que contiene un metal como cofactor, pero que no parece ser cobre.

Erwin y Hellerman ( 39 ), purificaron una monoamino oxidasa mitocondrial de riñón de vacuno, y mediante espectro fluorescente, indicaron que esta MAO es una flavoenzima. La preparación enzimática contiene aproximadamente 1 mol de flavina por 100.000 gramos de proteína, pero el grupo prostético flavínico no pudo ser caracterizado, debido a la fuerte asociación de este grupo a la proteína.

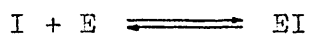
Swoboda ( 40 ) demostró que es posible separar flavín-adenín-dinucleótido ( FDA ) de glucosa oxidasa por inactivación irreversible de la enzima, por adición a la solución enzimática de sulfato ácido de amonio, y que esta técnica es satisfactoria también para la monoamino oxidasa. Tipton ( 41 ) consiguió separar FDA, de una preparación purificada de monoamino oxidasa mitocondrial de cerebro de cerdo, y reactivar posteriormente una preparación de apoenzima desactivada, por adición de FDA. Este hecho es una prueba definitiva de que este cofactor es responsable de la actividad de esta enzima.

Para la monoamino oxidasa clásica, los sustratos óptimos son monoaminas alifáticas primarias lineales, así como aril-etilaminas, especialmente del tipo fenil-etilaminas, y en todo caso no ramificadas en posición  $\alpha$ . Los sustratos de más interés son la tiramina ( p-hidroxifeniletilamina ), la dopamina (VII), la norepinefrina (VIII), la epinefrina (IX), la metanefrina (X), la triptamina (XX) y la seroto-



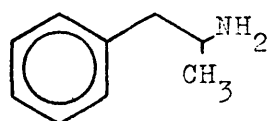
La extensa y variada serie de inhibidores de MAO conocidos ( 43 ), se puede dividir en dos grupos:

A) REVERSIBLES: Estos inhibidores se unen a la enzima a través de enlaces débiles formando complejos que se disocian con facilidad según el esquema

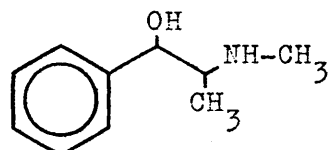


calculándose el grado de inhibición según la Ley de Acción de Masas aplicada al equilibrio anterior. Este tipo de inhibidores, debido a la facilidad de disociación del complejo por dilución, es difícil que alcancen concentraciones lo suficientemente altas " in vivo " para dar una inhibición eficaz y carece por esto de valor terapéutico. A este grupo pertenecen:

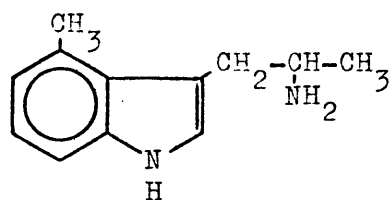
- 1.- Inhibidores clásicos: En este grupo figuran alcoholes alifáticos, amidinas, isotioureas, xantinas y feniléteres de colina.
- 2.- Aminas primarias ramificadas en  $\alpha$ : Son las que tienen más interés clínico por sus efectos psicoestimulantes, antidepresivos y a veces alucinógenos. Las más importantes son:



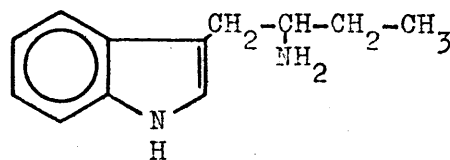
Anfetamina (XXXIII)



Efedrina (XXXIV)

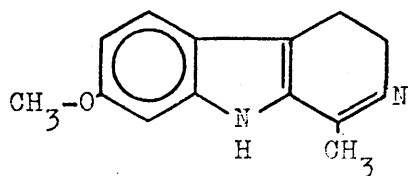


MP-809 (XXXV)

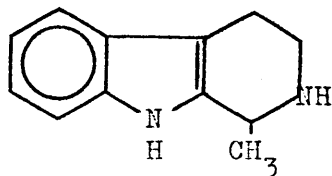


Etriptamina (XXXVI)

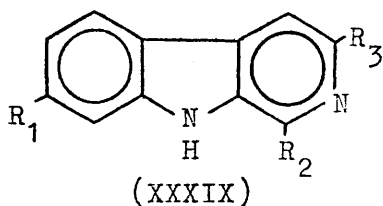
- 3.- Derivados de  $\rho$ -carbolinas: Las más importantes son:



Harmalina (XXXVII)



Tetrahidroharmano (XXXVIII)

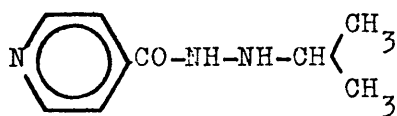


$R_1=R_3=H, R_2=CH_3$	Harmano
$R_1=O-CH_3, R_2=CH_3, R_3=H$	Harmina
$R_1=OH, R_2=CH_3, R_3=H$	Harmol
$R_1=H, R_2=R_3=CH_3$	3-metil harmano
$R_1=R_2=R_3=H$	Norharmano

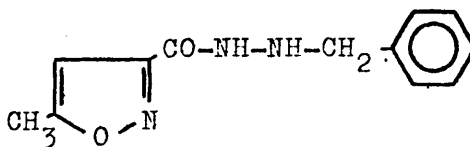
Ultimamente Fuentes y Longo ( 45 ) han estudiado los efectos centrales de estos compuestos relacionados con las  $\beta$ -carbolinas en ratas y conejos, mediante la implantación de electrodos en diversas áreas corticales y subcorticales. Encontraron que, con excepción de harmina y harmalina, los demás producen un síndrome depresivo que puede extenderse a parálisis total en la rata. En conejo, la L-dopa antagoniza el temblor y los otros síntomas clásicos de toxicidad causados por harmina y harmalina. Beng. ( 46 ) ha estudiado derivados de este tipo. Según Millé ( 47 ) su poder de inhibición se debe probablemente a la formación de complejos de transferencia de carga entre el componente flavínico de la enzima y el derivado indólico.

B) IRREVERSIBLES: Tienen mucho más interés, ya que se unen a la enzima mediante enlaces estables y el complejo EI no se disocia. Sólo se requiere cantidades estequiométricas de inhibidor para una inhibición enzimática total, por lo que son óptimos para actuar " in vivo ". Se pueden dividir en dos grupos:

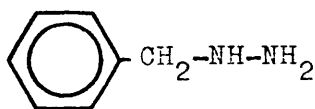
1.- Derivados hidracínicos: Descubiertos por Zeller ( 48 ) en 1.952, comprende hidrazidas, hidracinas, semicarbazidas, tiosemicarbazidas e hidrazidas del ácido sulfónico. Normalmente suelen ser inhibidores irreversibles " in vitro " e " in vivo ". Los más significativos son:



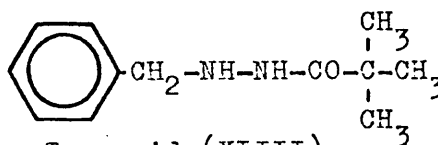
Iproniazida (XL)



Isocarboxazida (XLI)



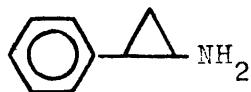
Bencilhidracina (XLII)



Tersavid (XLIII)

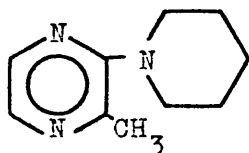
2.- Derivados no hidracínicos: Se pueden dividir en:

a) Derivados de ciclopropilamina, cuyo representante máximo es la Tranilcipromina, inhibidor " in vitro " e " in vivo " y cuya potencia es mayor que la de los derivados de hidracina.



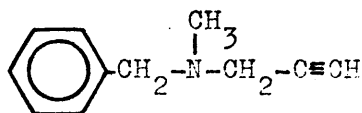
Trans-2-fenilciclopropilamina  
Tranilcipromina (XLIV)

b) Derivados de pirazina, inhibidores " in vivo " sólomente, como la 2-metil-3-piperidino -pirazina



2-metil-3-piperidino pirazina  
(XLV)

c) Derivados de propargilamina, inhibidores " in vivo " e " in vitro ". El compuesto más representativo es la pargilina, preparada por Swett ( 49 ) en 1.963.

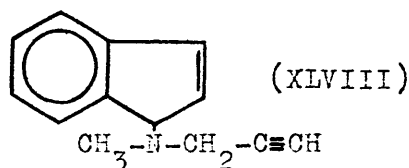
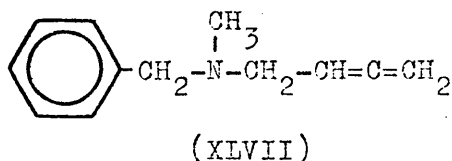


N-metil-N-bencil-(2-propinil)amina  
Pargilina (XLVI)

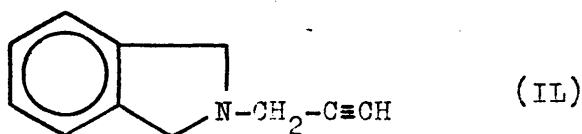
A causa de su relación directa con el tipo de compuestos estudiados por nosotros, comentamos con algún detalle las características estructurales y propiedades como inhibidores de MAO de este tipo de compuestos.

Además de la pargilina (XLVI) misma se han estudiado un gran número de análogos y derivados, que, en general, se han mostrado mucho menos activos ( 43 )( 50 ). Así, la sustitución del grupo bencilo por fenilo, la introducción de sustituyentes sobre el grupo bencilo, la sustitución del  $\text{CH}_3$  por otros radicales o por H, o el distanciamiento del triple enlace del átomo de N por alargamiento de la cadena de propargilo, dan como consecuencia compuestos menos activos. Lo mismo ocurre con la reducción parcial al correspondiente alqueno o la total del grupo propargilo.

No obstante, se han descrito dos tipos de análogos estructurales de pargilina con actividad inhibidora de MAO comparable. Estos son el derivado alénico (XLVII) y el 1-indanil derivado (XLVIII)



para los cuales se ha descrito ( 43 ) actividad " in vitro " del orden de 25 veces menos y 20 veces más respectivamente que la correspondiente a pargilina. Así mismo, el derivado isoindólico (IL) parece ser " in vitro " equiparable con la pargilina.



El mecanismo de inhibición de la enzima por este tipo de compuestos ha sido ampliamente estudiado con pargilina. La inhibición es de tipo mixto, entre competitiva y no competitiva e irreversible ( 43 ), y se sospecha que puede tener lugar a través de reacción entre los grupos -SH esenciales para la actividad y el grupo acetilénico. Así mismo, en la afinidad del inhibidor para la enzima y en la especificidad del inhibidor parece desempeñar un definido papel la formación de complejo de transferencia de carga entre el grupo fenilo de la pargilina y el sistema de isoaloxacina del FAD que la enzima utiliza como grupo prostético. Esto tiene especial interés para nosotros debido a la reconocida capacidad de los derivados indólicos para formar complejos de transferencia de carga con flavinas ( 51 ).

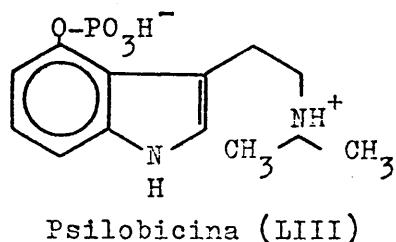
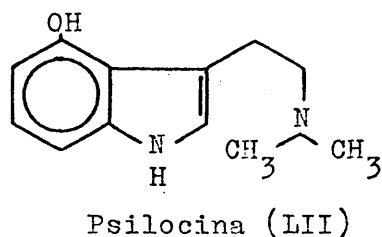
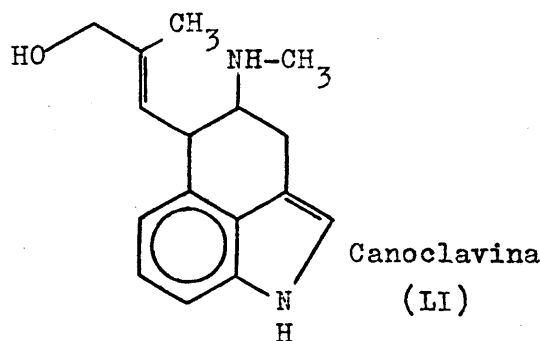
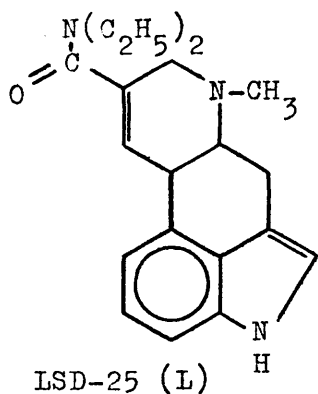
## 5.- PROPIEDADES PSICOFARMACOLOGICAS DE LOS COMPUESTOS INDOLICOS

Uno de los grupos de drogas que ofrece mayor interés farmacológico y médico es el de los alucinógenos y psicomiméticos, sustancias que poseen propiedades que afectan a la percepción y actividad intelectual y producen en sujetos normales una serie de fenómenos como alucinaciones ( especialmente de tipo visual ), pérdida del control de

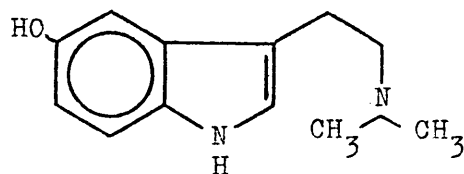
expresión de las emociones ( crisis de hilaridad sin motivo ), etc. En ocasiones se llega incluso a un verdadero desdoblamiento de la personalidad, análogo al observado en la esquizofrenia.

Casi todas estas sustancias son de origen vegetal, y eran ya empleadas en las ceremonias religiosas de civilizaciones antiguas, como la azteca. Una de las primeramente conocidas de origen se misintético, obtenida por Hofman en 1.938, es la dietilamida del ácido lisérgico ( LSD-25 ), de la que basta dosis de 0,001 mg. para producir en el hombre síntomas que pueden ser considerados como una forma de la esquizofrenia.

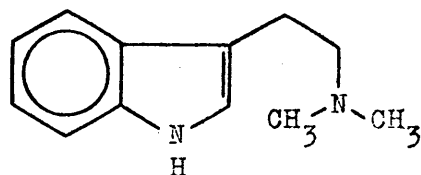
Pero es a partir del año 1.953 cuando empiezan a in vestigarse a fondo los alcaloides de numerosos hongos y semillas, y a establecerse una estructura química. Se llega así al descubrimiento de todos los alucinógenos que se conocen en la actualidad, como son, además de los derivados del citado ácido lisérgico ( lisergamida, isolisergamida, LSD-25 (L), etc. ), la psilocina (LII) y la psilicibina (LIII), la bufotenina (LIV) y la dimetiltryptamina (LV), la canoclavina (LI), etc. A continuación se exponen las fórmulas de algunos de estos compuestos:





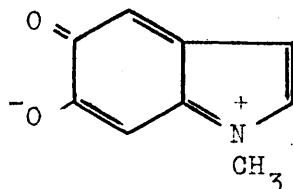


Bufotenina (LIV)

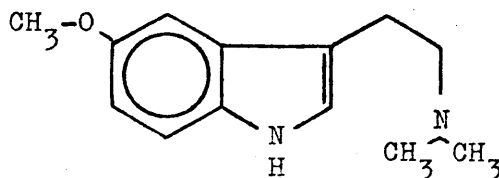


N,N,dimetil triptamina (LV)

Varios derivados indólicos como el adrenocromo (LVI) y la 5-metoxi-N,N,dimetil triptamina (LVII) y otros hidroxí o alcoxi-triptaminas ( 52 ), han sido consideradas por algunos investigadores como psicotoxinas endógenas responsables de algunos trastornos mentales.

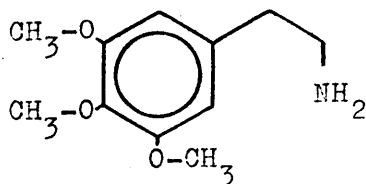


Adrenocromo (LVI)



5-metoxi-N,N,dimetil triptamina (LVII)

No vaya a pensarse por lo dicho hasta aquí, que todas las sustancias alucinógenas y psicomiméticas son necesariamente derivados indólicos. Por ejemplo la mescalina (LVIII) no lo es. Sin em-



Mescalina (LVIII)

bargo hay autores que admiten la posibilidad de que su acción psicomimética se debe a la formación " in vivo " de un derivado de indol por ciclación oxidante.

De la observación de todas estas estructuras derivadas del núcleo de indol, parece desprenderse la posible importancia de esta agrupación en la bioquímica de las funciones psíquicas. Esto viene apoyado por el hecho de que ciertos derivados de alcaloides de la Rauwolfia, que incluyen también el núcleo indólico, como por ejemplo la reserpina (XXXII) y su análogo la deserpina, poseen también propiedades

psicotrópicas, si bien de naturaleza distinta a las anteriores, ya que son sedantes. La reserpina interfiere, en efecto, el mecanismo de acumulación de serotonina y catecolaminas impidiéndolo ( 53 ), por lo que hace a las aminas asequibles a la acción destructible de la monoaminoxidasa. Debido a ello, se produce un descenso en el nivel normal de dichas aminas, y de ahí su acción sedativa e hipotensora. Este mecanismo viene apoyado por el hecho de que la administración simultánea de reserpina y un inhibidor de MAO produce el efecto contrario, es decir, de excitación y estímulo.

El hecho de encontrarse entre los derivados indólicos desde tranquilizantes a potentes alucinógenos, sugiere una facilidad particular para atravesar la barrera sangre-cerebro de este tipo de estructuras. Todos estos hechos demuestran el gran interés que tienen los derivados indólicos como agentes psicotrópicos.

#### 6.- PLAN DE TRABAJO

Los hechos más importantes señalados en la introducción precedente pueden resumirse así:

a) La monoaminoxidasa mitocondrial es una de las principales enzimas responsable de la inactivación biológica de aminas biógenas como serotonina y catecolaminas, las cuales, además de otra amplia serie de actividad biológica, posee actividad neurohormonal.

b) La monoaminoxidasa mitocondrial se inhibe reversiblemente por una gran diversidad de compuestos, incluyendo principalmente análogos estructurales del sustrato y derivados de  $\beta$ -carbolinas, e irreversiblemente, aunque por mecanismos todavía no aclarados, por derivados de ciclopropilamina, de hidracina y de propinilamina.

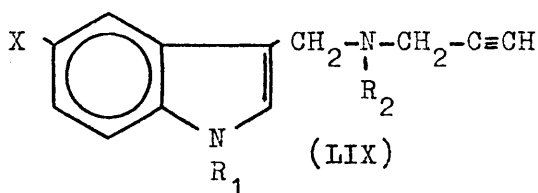
c) La inhibición " in vivo " de monoaminoxidasa potencia la acción farmacológica de las aminas biógenas, y entre otros, los principales efectos observados son la acción psicoestimulante en el SNC y efectos hipo- o hipertensores en el sistema circulatorio.

d) Algunos inhibidores de monoaminoxidasa de tipo irreversible

han sido utilizados en clínica, principalmente como psicoestimulantes o antidepresivos o como hipertensores. No obstante, su toxicidad hepática y efectos secundarios limita su aplicación.

El equipo de investigación en el que se ha desarrollado nuestro trabajo está interesado en el desarrollo de unos inhibidores irreversibles de la enzima con acción central lo más específica, en busca de nuevos agentes antidepresivos. Una posible vía para alcanzar este objetivo es la asociación de agrupamientos con capacidad reconocida para la inhibición irreversible de monoaminooxidasa ( ciclopropilaminas, hidracinas, propinilaminas ) con sistemas con potencialidad psicotrópica, tal como el sistema indólico, según se ha comentado en páginas anteriores.

Con esta idea general, y como continuación a trabajos anteriores en los que se ha estudiado la asociación de indol e hidracina, en forma de indol-alquil-hidracinas e hidrazidas de ácidos indólicos, nos proponemos iniciar ahora la síntesis y estudio " in vitro " como inhibidores de monoaminooxidasa de derivados indólicos de propinilamina, referible a la fórmula general (LIX) y en los que asociamos el sistema indólico con el grupo propinilamina, capaz para el bloqueo irreversible de la monoaminooxidasa



X : H, CH<sub>3</sub>-O, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O

R<sub>1</sub> : H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>

R<sub>2</sub> : H, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH

C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>

Las páginas siguientes de esta memoria se han dividido en tres partes. En la primera ( Parte II ) se informa sobre los métodos químicos elaborados en la preparación de la serie de productos propuestos, características más destacadas de los espectros IR que, conjuntamente con los análisis elementales y los espectros de RMN ( cuyas características aparecen en el Apéndice ) sirvieron para la caracterización de los productos preparados. En la segunda parte ( Parte III ) se informa de los resultados experimentales del estudio de los productos como inhibidores

" in vitro " de monoaminooxidasa mitocondrial de hígado de vaca. Finalmente, se explican las conclusiones obtenidas con el presente trabajo.

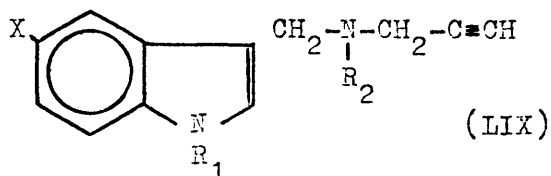
PARTE II: SINTESIS DE (2-PROPINIL)AMINAS INDOLICAS

A) PARTE TEORICA

## 1.- CAMINOS DE SINTESIS

El objeto de este apartado es la discusión de los distintos caminos de síntesis que pueden seguirse para obtener los compuestos deseados, elección de la ruta a seguir y selección de los métodos más idóneos para la obtención de los compuestos implicados en la ruta seleccionada. En los apartados siguientes estudiaremos detalladamente cada uno de los pasos que forman el camino elegido.

El problema de intentar sintetizar compuestos de formula general



es, en principio, el problema que se presenta al tratar de obtener una amina terciaria predeterminada, es decir, la introducción ordenada y selectiva de los diversos radicales en el átomo de N. Será importante el orden en que estos radicales se introduzcan y la elección de métodos de introducción de " una sola vez " para cada radical, a fin de evitarnos tediosas separaciones de mezclas de aminas con distinto grado de separación.

En el primer camino, que se presenta en la figura 4 de la página siguiente ( Ruta I ), se construye primeramente una 3-indolil-metilamina (LXIII) por dos vias diferentes, que a través de una amida sustituida se transforma en la correspondiente amina secundaria, que con bromuro de propargilo nos dará la amina terciaria deseada.

Las rutas II y III ( Figura 5 ) conducen directamente a una amina secundaria, continuándose como en la ruta I.

Un camino alternativo lo constituyen las rutas IV y V ( Figura 6 ), en las que se preparan previamente las aminas secundarias  $R_2-NH-CH_2-C\equiv CH$  introduciéndose a continuación el radical indolil-

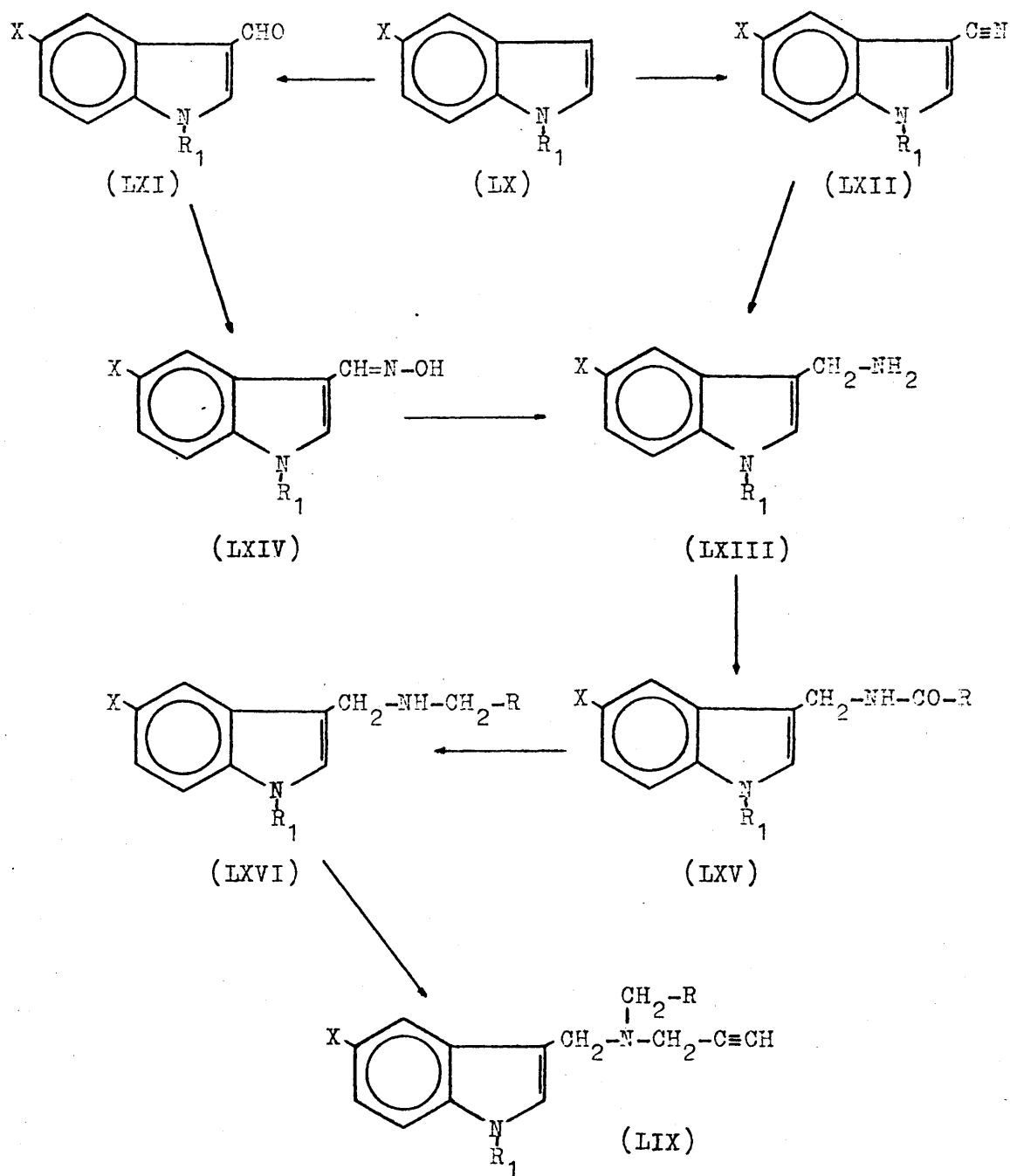


Figura 4. Esquema de síntesis por la ruta I



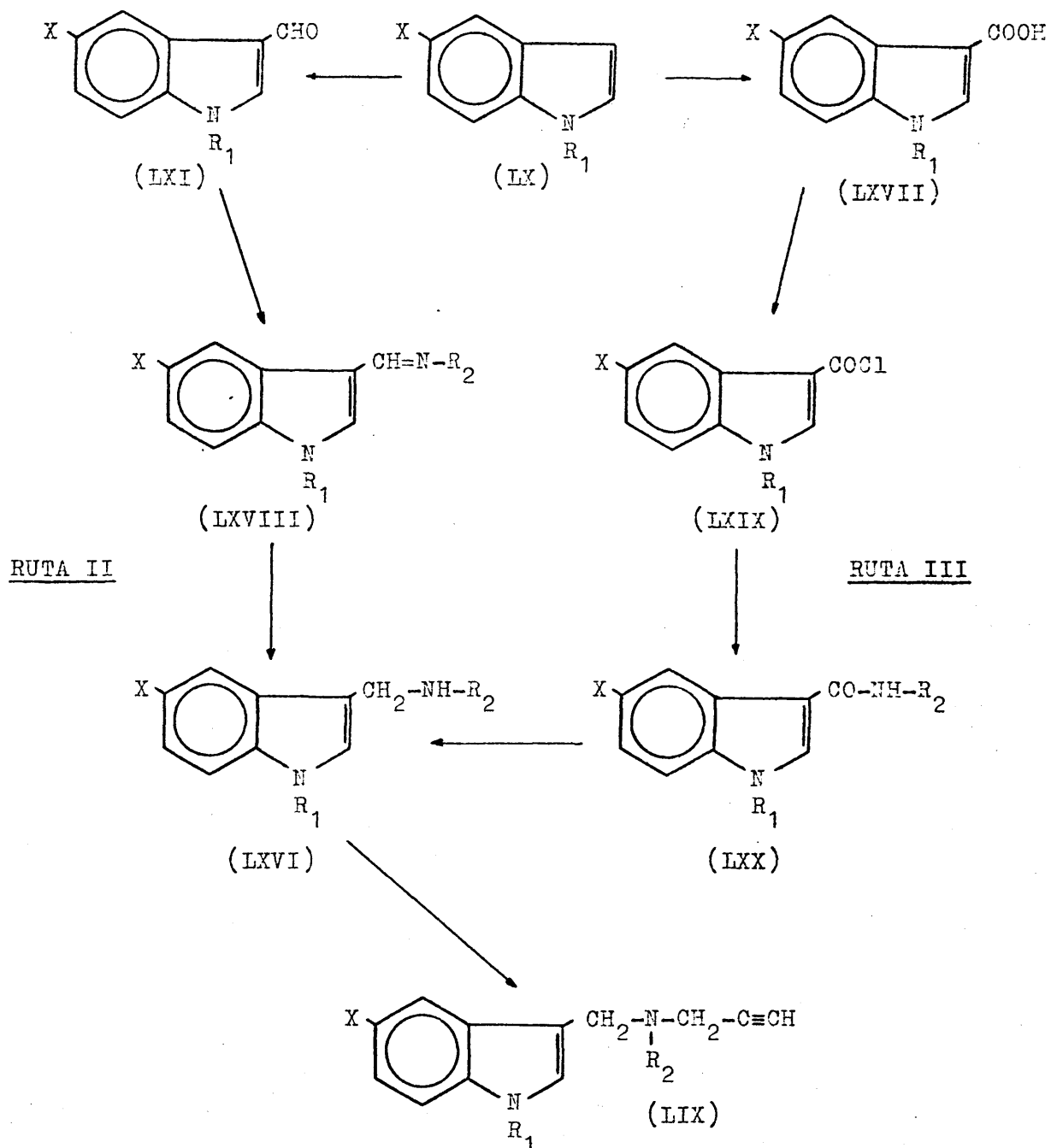
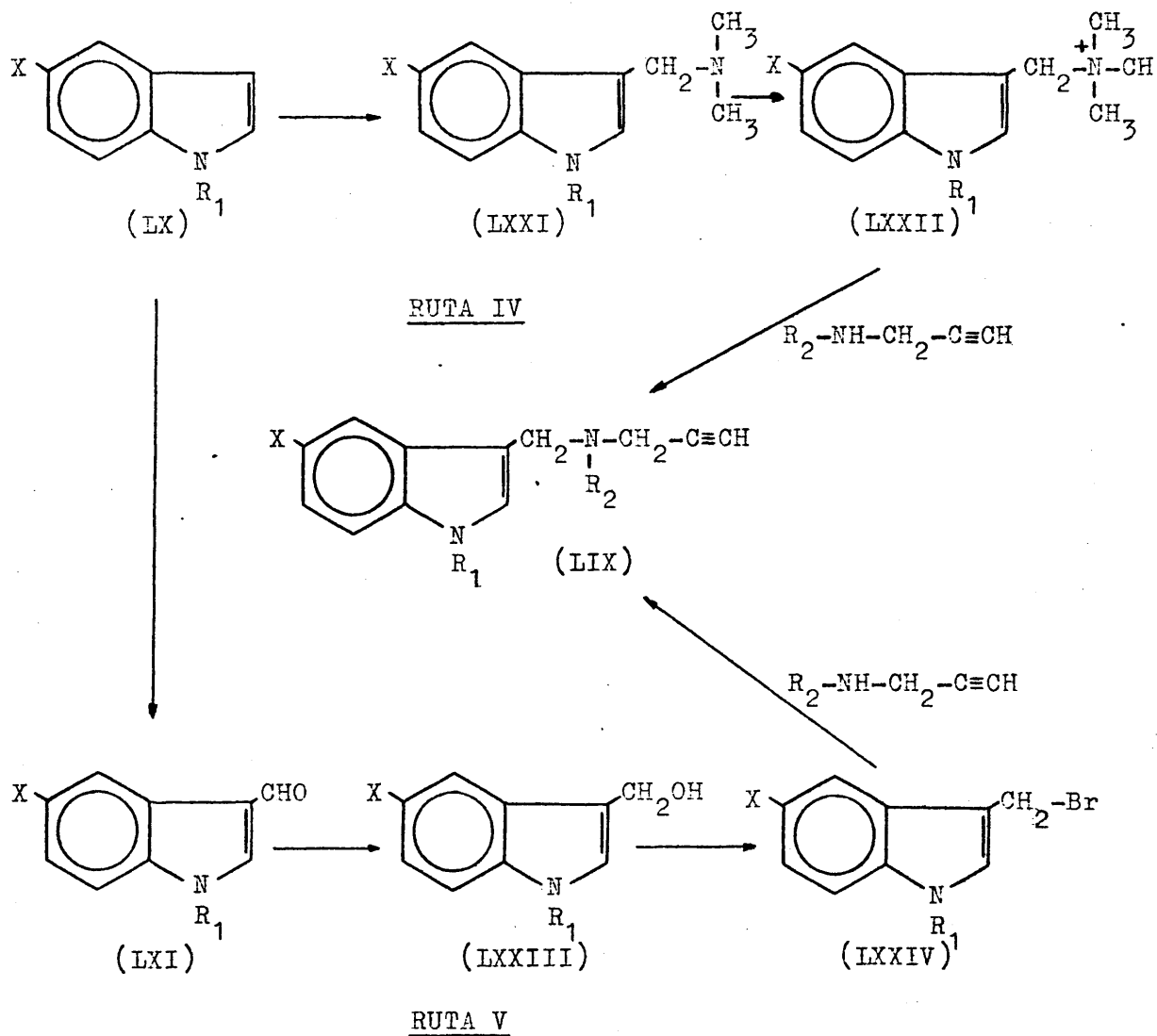


Figura 5. Esquema de síntesis por las rutas II ( izquierda ) y III ( derecha )



**Figura 6.** Esquema de síntesis por las rutas IV y V metilo.

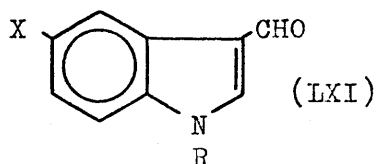
Evidentemente la ruta II es la más corta, por lo que desde un principio centramos nuestro interés en ella; además, un estudio bibliográfico detallado de sus etapas, así como los ensayos previos, demostraron que se llegaba con facilidad y buenos rendimientos a las aminas secundarias, por lo que se desistió de explorar las rutas I y III, que aparte de un número más elevado de pasos, no parece presentar ningún mérito respecto de la ruta elegida.

Las rutas IV y V son diferentes a las anteriores. Descartando la ruta V por la dificultad de obtención de los intermedios implicados, nos queda sólo la ruta IV, que se basa en la reacción de una amina secundaria con una sal cuaternaria de gramina, el ion trimetilindolilmetil amonio. Estas reacciones  $S_N2$  son ampliamente conocidas y la única dificultad estriba en la preparación de la amina secundaria requerida. No obstante, esta ruta se exploró en conexión con una dificultad surgida en algunas preparaciones de aminas terciarias ( Ver página 43 ).

A continuación se describen detalladamente cada uno de los pasos de que consta la ruta II.

## 2.- SINTESIS DE ALDEHIDOS

Los aldehidos sintetizados responden a la fórmula general (LXI)



X: H, 5-CH<sub>3</sub>-O y 5-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O

R: H, CH<sub>3</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>

Su preparación se realizó, en todos los casos, partiendo del indol, disponible comercialmente, o de 5-metoxi y 5-benciloxi-indol, preparados por síntesis de Japp-Klingemann a partir de 4-metoxi y 4-benciloxianilina. Este método fué descrito primero por Boehme ( 54 ), descarboxilando el ácido 5-benciloxi-indol-2-carboxílico con calefacción, y modificado por Ash y Wragg ( 55 ), introduciendo quinoleína como disolvente para la descarboxilación y cromito de cobre como catalizador. Descripciones de estos compuestos se encuentran también en los trabajos de Kralt ( 56 ) y Young ( 57 ). En la figura de la página siguiente, se muestra un esquema de su síntesis.

La única etapa de síntesis que ofreció dificultades fué la descarboxilación del ácido 5-X-indol-2-carboxílico, encontrándose finalmente rendimientos del 80-92 % realizando la descarboxila-

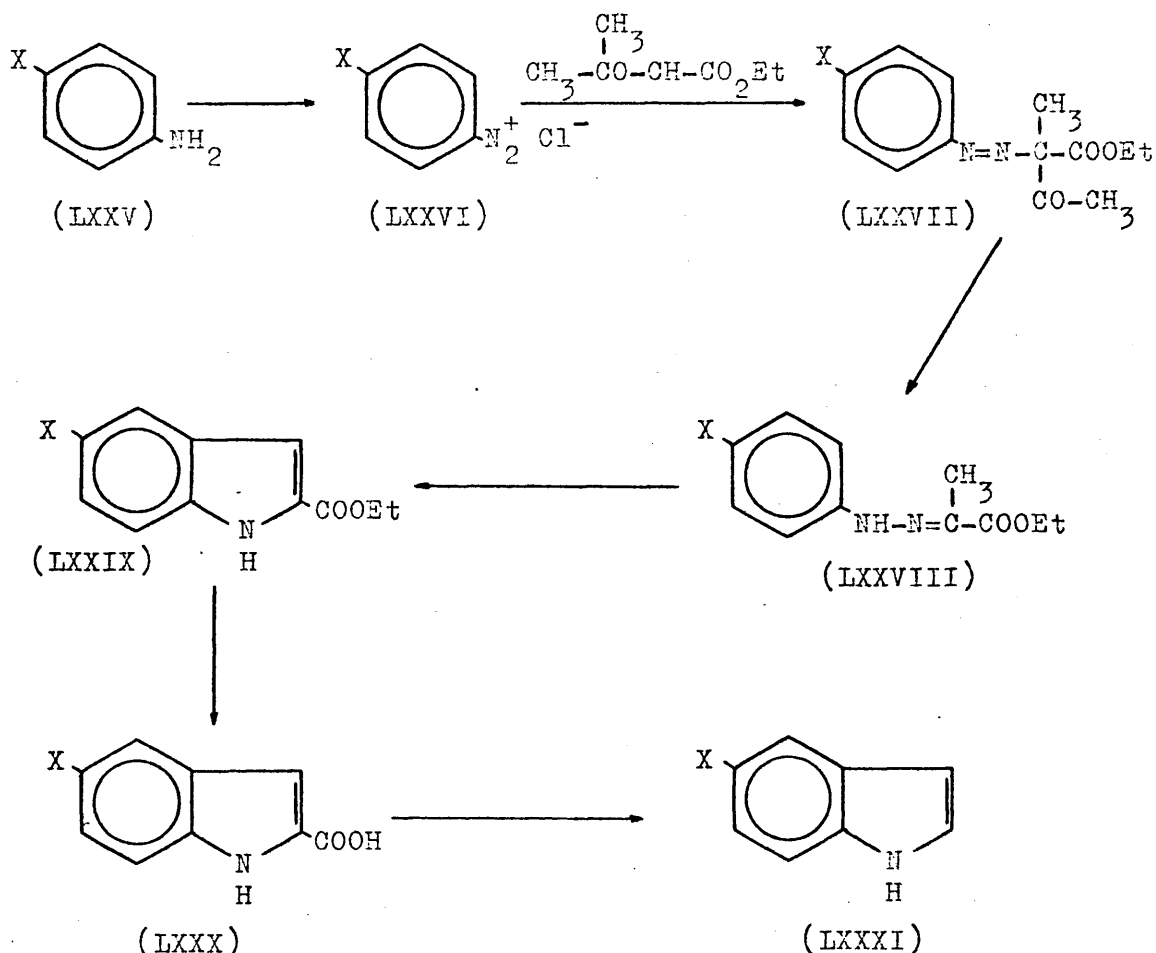


Figura 7. Esquema de síntesis de 5-X-indol, siendo X :  $\text{CH}_3\text{-O}$  ó  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-}$ .  
 ción en quinoleína entre 195 y 205° C y utilizando polvo de cobre como catalizador.

El siguiente paso fué la transformación de indol e indoles sustituidos en 5, en los correspondientes 3-aldehidos por reacción de Vilsmeier-Haack ( 58 ) que marcha satisfactoriamente para el indol e indoles sustituidos en N, C (2) y el anillo bencénico ( 59 ). En la figura 8 de la página siguiente, se muestra el esquema de reacciones.

La N-sustitución se realizó sobre el propio aldehído. Para el indol-3-aldehído se empleó el método de Wenkert ( 60 ) con yoduro de metilo y terc-butóxido de potasio, obteniéndose un producto de

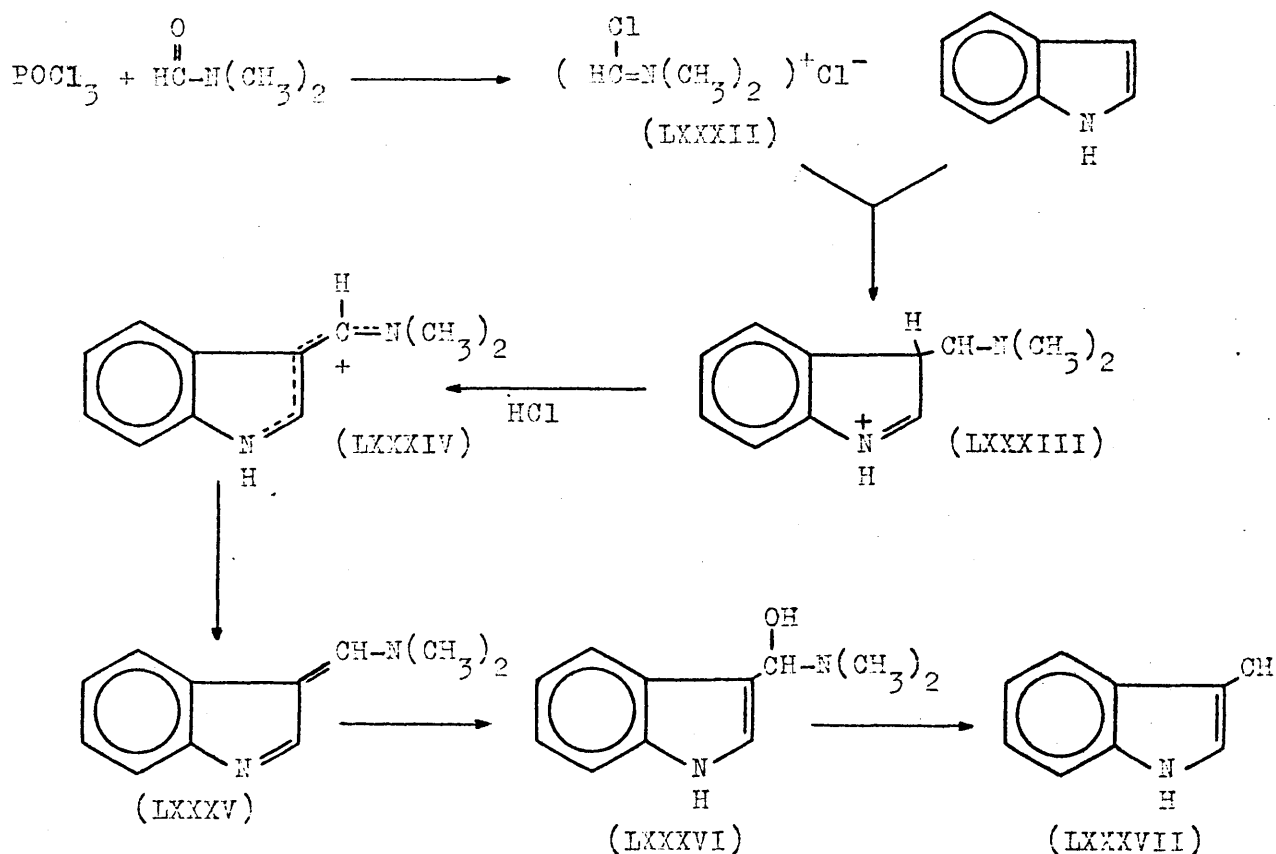


Figura 8. Esquema de la síntesis del indol-3-aldehído

de p.f.: 69-70° C y un rendimiento de 91,8 %. La metilación del 5-meto-xi-indol-3-aldehído ( no descrita en la bibliografía ) se realizó según describe Heinzelman y col. ( 61 ) para la metilación de 5-benciloxi-in-dol-3-aldehído, empleando yoduro de metilo y carbonato potásico; este método es más sencillo y nos dió mejores rendimientos que el método de Wenkert. La bencilación de indol-3-aldehído se hizo según Kalir y Szara ( 62 ) empleando cloruro de bencilo y carbonato de potasio.

Se ensayó también invertir el orden de las operacio-nes de formilación y N-sustitución, pero los ensayos preliminares de-mostraron que la N-sustitución previa, seguida de formilación, producía peores rendimientos en conjunto, fundamentalmente debido a las dificul-tades de aislamiento y purificación de los indoles N-sustituídos.

### 3.- SINTESIS DE AZOMETINAS

De entre las azometinas, iminas o bases de Schiff, preparadas, sólomente tres aparecen descritas con anterioridad. La síntesis de 3-(metiliminometilen)-indol está descrita por diversos autores y fué repetida varias veces en nuestros laboratorios con el fin de fijar lo más posible las condiciones óptimas.

El compuesto fué preparado por Smith ( 63 ) en 1.954 mezclando indol-3-aldehído con gran exceso de metilamina acuosa al 33 % y calentando a 30-35° C. Se deja 3 horas a temperatura ambiente y después de eliminar el agua y la metilamina se obtiene un residuo gomoso que se aísla en forma de hidrocioruro. Wenkert ( 60 ) en 1.959 opera análogamente calentando la mezcla 10 minutos, dejando 5 horas a temperatura ambiente y lavando y secando el precipitado cristalino formado. Obtiene un producto de p.f.: 124-5° C, que recristaliza de benceno-éter p.f.: 123-4° C en agujas naranja pálido y sublimado incoloro p.f.: 123-124° C. Rodionov ( 65 ) en 1.959 opera en condiciones análogas a las de Wenkert y obtiene un producto cristalino de p.f.: 119-120° C con rendimientos del 85 %. Finalmente Neumeyer ( 66 ) en 1.969, calienta la mezcla en baño de agua hirviendo, deja 2 horas a temperatura ambiente, separa la base de Schiff por decantación y cristaliza de benceno-éter de petróleo con p.f.: 117-8° C y por sublimación p.f.: 116,5-7° C.

De nuestras experiencias personales dedujimos que el tiempo de calentamiento debe ser corto ( hasta que se disuelve el indol-3-aldehído ) y a temperaturas de 30-35° C. A continuación se deja, con agitación, hasta que cristaliza totalmente, se filtra, se lava con solución acuosa de metilamina fría y se seca a vacío. Operando en estas condiciones se obtiene un producto blanco cristalino con rendimiento del 90 % y p.f. variable 116,5-117,5° C. Este producto da análisis correcto y espectro IR y RMN compatibles con la estructura supuesta, presentando en cromatografía en capa fina con acetónitrilo/trietilamina 3:1 una sola mancha, que a veces parece apuntar a dos manchas super-

puestas. Todos los intentos que se hicieron para purificarlo por cristalización no consiguieron elevar el p.f. análogamente a como describen los autores citados.

Resulta sorprendente que una reacción aparentemente tan sencilla, pueda conducir a resultados tan diferentes por pequeñas variaciones en las condiciones experimentales.

El producto final se puede conseguir con pureza analítica y rendimiento de 90 % directamente, tal como describen Wenkert, Rodionov y nosotros; sin embargo, no consigue aislarlo Smith sino en forma de hidrocloruro y Neumeyer lo aísla en forma líquida que luego cristaliza, pero sin citar rendimientos, dando además un p.f. muy diferente. En nuestras experiencias observamos que cuando el producto precipitaba en forma de aceite, frecuentemente coloreado y que no evoluciona espontáneamente a sólido, la cristalización de este aceite era difícil y no siempre se consiguió éxito. Además, en todos los casos, el rendimiento bajaba considerablemente. También es digno de señalar, que el p.f. obtenido por los diversos autores no varía ( incluso disminuye ) por recristalización o sublimación. En los diversos intentos que se hicieron por elevar el p.f. de una muestra por cristalización, los resultados fueron negativos, consiguiéndose a lo sumo elevarlo 1 ó 2° C con un rendimiento del 10 %, pero en ningún caso nos aproximamos a 124-5° C descrito por Wenkert.

Como se indicó anteriormente, en cromatografía en capa fina sobre gel de sílice con acetonitrilo/trietilamina 3:1 como disolvente, se obtenía una sola mancha de Rf: 0,66, que parecía presentar tendencia a desdoblarse en dos manchas. Todos los intentos que se hicieron, empleando distintos sistemas de disolventes, para resolver las supuestas manchas fracasaron. Sin embargo, al preparar 3-isopropiliminometilen-indol por dos procedimientos ligeramente diferentes ( Ver parte experimental ) se obtuvieron dos productos de p.f. 139-40° y 132-4° C. Ambos daban análisis correctos, espectros IR ligeramente diferentes y espectros de RMN idénticos, presentando en cromatografía en capa fina dos manchas claramente diferenciadas.

Posiblemente la explicación sea que la reacción de condensación del aldehído con la amina conduce a dos isómeros sin y anti dependiendo las proporciones relativas de las condiciones empleadas en el procedimiento de preparación, además de factores estructurales ( impedimento estérico del radical  $R_2$  ). Este problema requerirá un estudio ulterior para su aclaración.

Las reacciones de condensación del aldehído y la amina se realizaron de distinta forma según el p.e. de la amina:

a) Aminas gaseosas en solución acuosa. Sobre la solución acuosa de la amina se añade el aldehído, éste no se disuelve y queda en suspensión, pero a medida que va prosperando la reacción se va tornando en un aceite que posteriormente, y bajo agitación, evoluciona a un sólido de aspecto cristalino, que normalmente se obtiene con pureza analítica.

b) Aminas gaseosas licuadas. Si el aldehído es muy insoluble en la solución acuosa de la amina y la reacción no prospera, la condensación se realiza sobre la amina licuada a presión. Se añade una solución saturada de hidrocloreuro de la amina sobre hidróxido sódico, la amina gaseosa desprendida se seca y se licua por enfriamiento en un tubo que contiene el aldehído, cerrandolo posteriormente a la llama. El aldehído se disuelve en la amina y se deja a temperatura ambiente 24 horas; después de este tiempo se rompe el tubo y se evapora la amina, se seca el producto a vacío y se obtiene la azometina con 100 % de rendimiento y con pureza de análisis.

c) Aminas líquidas. El método descrito por Walker y Moore ( 67 ) consiste en hacer reaccionar 1 mol de indol-3-aldehído con 1,02 moles de la amina anhidra en 200-400 ml. de tolueno y refluir en un separador de agua hasta que se recoja la cantidad teórica de agua que se forma en la reacción. Para no efectuar las reacciones en caliente, se prefirió usar algún agente desecante para eliminar el agua del medio de reacción. La reacción se efectúa con 1 mol de aldehído disuelto en benceno, etanol o N,N,dimetilformamida, 1,5 moles de la amina anhidra ( si se emplea N,N,dimetilformamida el exceso de amina es de 10:1 ) y un agente desecante como sulfato magnésico anhidro o tamiz molecular de 3 Å de tamaño de poro a temperatura ambiente y con fuerte agitación. El producto se



obtiene impuro y es necesario recrystalizarlo de benceno-éter de petróleo. Los rendimientos son del 60-80 %, más bajos que para el método anterior.

Estos productos parecen que sufren una descomposición cuando se calientan por encima de 80° C, por esto, para eliminar reactivos o disolventes de elevado p.e. ( por ejemplo la bencilamina p.e. 185° C ó la N,N,dimetilformamida p.e. 153° C ) se precipita la azometina con éter de petróleo, se lava varias veces con éter de petróleo y se recrystaliza.

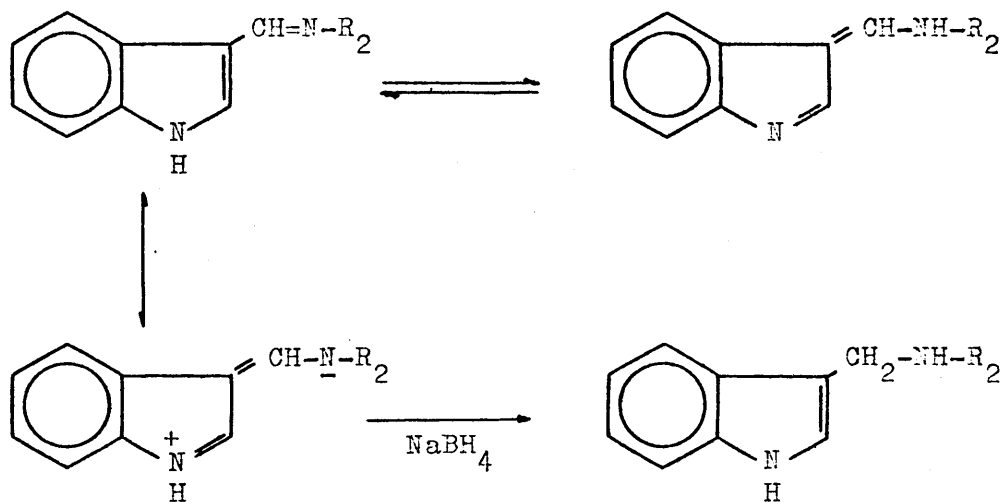
Algunas de las azometinas preparadas no se pudieron crystalizar, pero a pesar de existir referencias de derivados de azometinas ( Smith ( 63 ) y Wenkert ( 60 ) preparan el hidrocioruro de 3-( metiliminometilen)-indol, si bien la describen con distintos p.f. ), no se consideró la posibilidad de preparar estos derivados, por entender que, por una catálisis ácida, la azometina podría descomponerse con facilidad. Estas azometinas, con muy poca garantía de pureza, se reducen directamente a aminas secundarias.

#### 4.- SINTESIS DE AMINAS SECUNDARIAS

En la bibliografía estan descritos dos métodos para la obtención de aminas secundarias de este tipo por reducción de sus correspondientes azometinas.

Uno de ellos es la reducción catalítica a baja presión con Paladio/Carbón al 10 % ( 66 ), método que proporciona bajos rendimientos ( del orden del 60 % ); el otro procedimiento es la reducción con borohidruro sódico, que fué muy usada por Billman y Diesing ( 68 ) para reducir azometinas procedentes de aldehidos aromáticos a las correspondientes aminas secundarias. Walker y Moore ( 67 ) investigaron el procedimiento con una variedad de azometinas indólicas y encontraron que es aplicable siempre que los productos sean estables bajo condiciones alcalinas.

La reducción de las azometinas es similar a la reducción de los indol-3-aldehídos y cetonas a los correspondientes carbinoles. Estas reacciones son más lentas que las correspondientes a otras azometinas aromáticas, lo que puede atribuirse al carácter amidínico (vinílogo) parcial de estas azometinas, ya que, como muestra el esquema siguiente:



el doble enlace que se ataca en la reducción esta algo deslocalizado. La naturaleza amidica análoga de los pirrol- e indol-3-aldehídos y cetonas ha sido muy comentada ( 69 )( 70 ) y tomada en cuenta para explicar las propiedades de estos compuestos.

Las reducciones se realizaron en etanol a temperatura ambiente, empleando un mol de borohidruro sódico por mol de azometina; las azometinas insolubles en etanol, se calentaron ligeramente a 40-50° C y se agregó el borohidruro sódico. A medida que progresa la reacción, el producto se va disolviendo y cuando termina ( la reacción se sigue por cromatografía en capa fina ) se ajusta el pH a 5 con ácido acético, destruyendo así el borohidruro en exceso y el complejo formado, se alcaliniza con hidróxido sódico ( pH 9 ó 10 ) y se extrae la amina con éter.

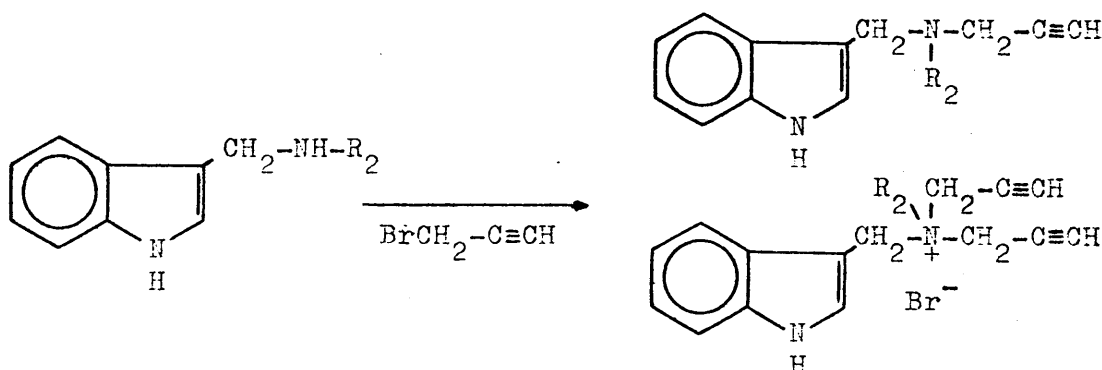
Para juzgar la estabilidad de estas aminas frente a ácidos y bases, se prepararon muestras de 3-(metilaminometil)-indol en ácido clorhídrico 0,1, 0,5 y 1 N e hidróxido sódico 0,1, 0,5 y 1 N a

temperatura ambiente y se realizaron cromatografías en capa fina empleando cloroformo/metanol 3:1, cloroformo/acetonitrilo 2:1 y cloroformo/trietilamina 3:1 como disolventes. El sistema se observó durante 36 horas y de los resultados obtenidos se deduce la inestabilidad de estas aminas en medio ácido, ya que a las 2 horas, las soluciones en ácido clorhídrico 0,5 y 1 N presentan manchas de un nuevo producto. Posiblemente, la transformación se realiza por reacción de la sal de amonio con la amina libre dando lugar a la formación de bis-3-3'-(indolil-metil)-metil amonio, como se discute en el capítulo siguiente. En medio alcalino no se observó descomposición apreciable.

Todas las aminas obtenidas se caracterizaron como picratos e hidrobromuros y se transformaron en esta última sal para su posterior utilización. La formación de sales se hizo agregando el ácido disuelto en un disolvente orgánico sobre la solución de amina enfriada hasta alcanzar un pH de alrededor de 4, a fin de evitar en lo posible transformaciones de las aminas.

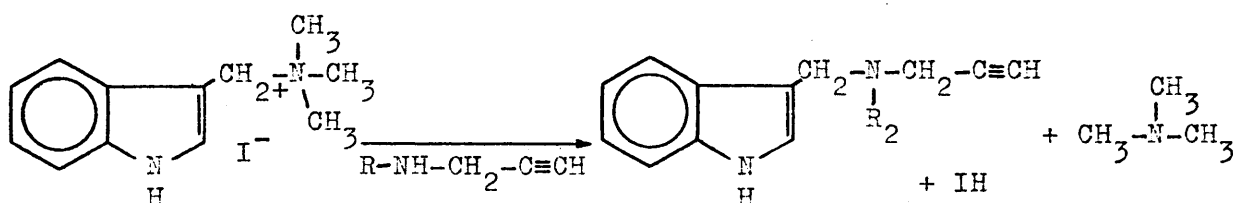
## 5.- SINTESIS DE AMINAS TERCIARIAS

Los 3-(N-R<sub>2</sub>-N-(2-propinil)-aminometil)-indoles se pueden obtener a partir de 3-(N-R<sub>2</sub>-aminometil)-indoles por reacción con bromuro de propargilo en ausencia o presencia de una base insoluble, como el carbonato potásico anhidro. Este método se ha empleado para obtener numerosas propargilaminas como inhibidoras de MAO y conduce a mezclas de amina terciaria y de sal amonio cuaternaria ( 64 )( 71 ) ( 72 ):

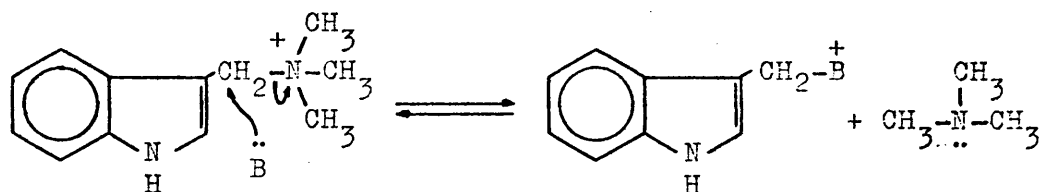


Al aplicar este método a la reacción de 3-(bencil-aminometil)-indol con bromuro de propargilo, se observó que, aún cuando la reacción se producía rápidamente a temperatura ambiente, al tratar de separar la supuesta amina terciaria de la sal de amonio cuaternaria, se producían reacciones secundarias con formación de productos muy insolubles, en especial cuando la amina se encontraba en medio ácido.

Otro posible camino de síntesis ( ya señalado en el capítulo dedicado a caminos de síntesis ) sería la reacción de yodometilato de gramina con N-alquil-(2-propinil)amina

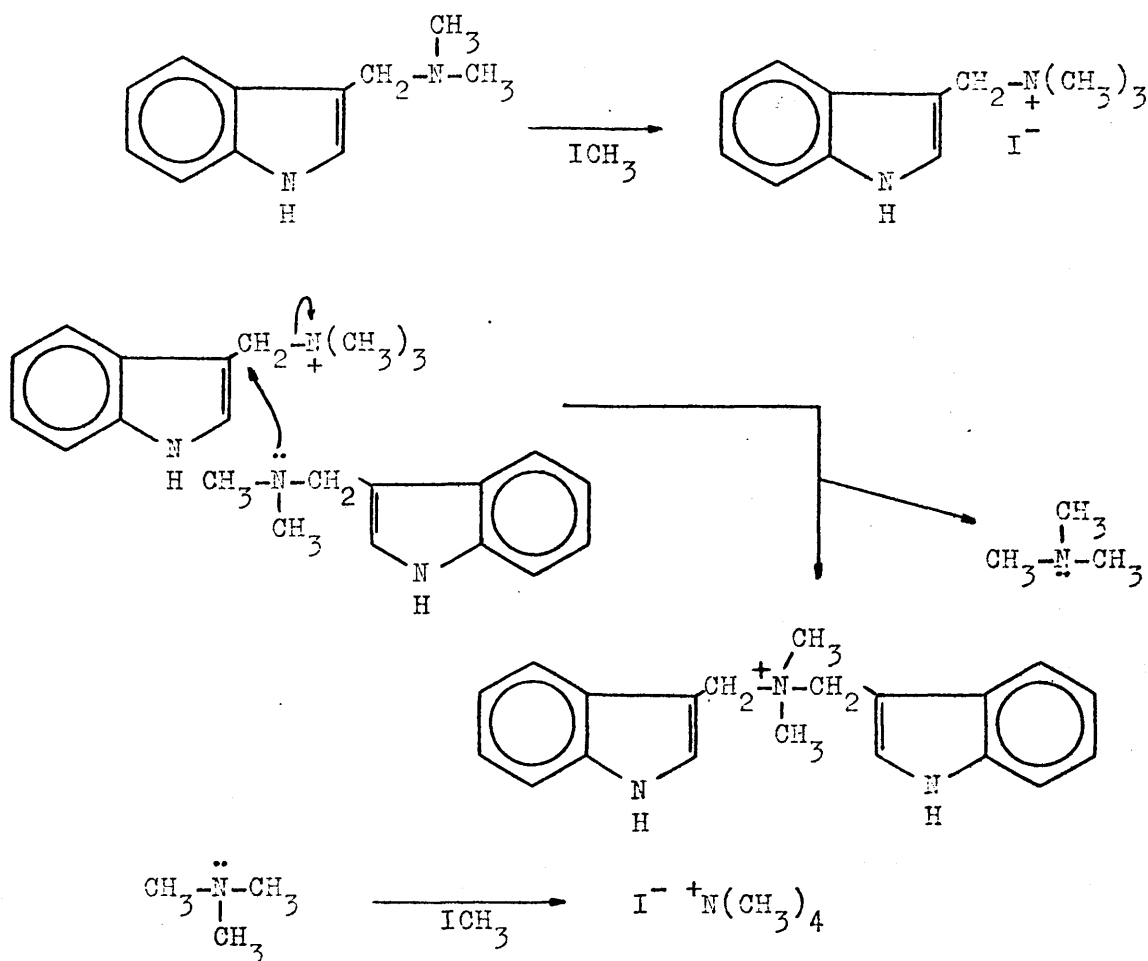


Las graminas son compuestos alquilantes que reaccionan con reactivos nucleófilos en condiciones generalmente suaves desprendiendo trimetilamina. La reacción ha sido estudiada con distintos reactivos nucleófilos ( 73 ) y se basa en el ataque del par electrónico de la base sobre el carbono  $\alpha$  de la gramina



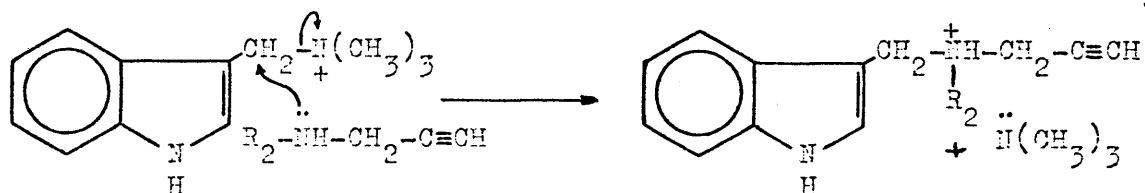
Al revisar la bibliografía sobre la preparación de yodometilato de gramina se encontró que la obtención de este compuesto está descrita por diversos autores ( 74 )( 75 )( 76 ) y que conduce en realidad a una mezcla de productos. Así Schramm ( 76 ) aisló dos productos que denominó isómero estable y metaestable. Posteriormente Armen y Geissman ( 77 ) demostraron que el yodometilato de gramina no se había preparado puro hasta la fecha y que los pretendidos isómeros de Schramm eran una mezcla de yodometilato de gramina, yoduro de 3-3'-bis-indolil-metil-dimetilamonio y yoduro de tetrametilamonio, que se for-

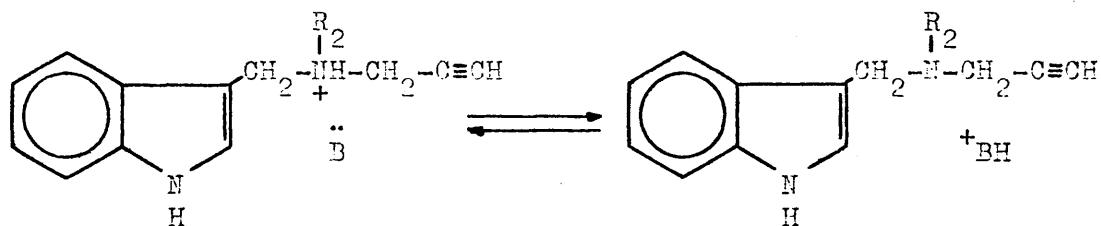
maban por reacción del yodometilato de gramina con gramina, según el esquema siguiente:



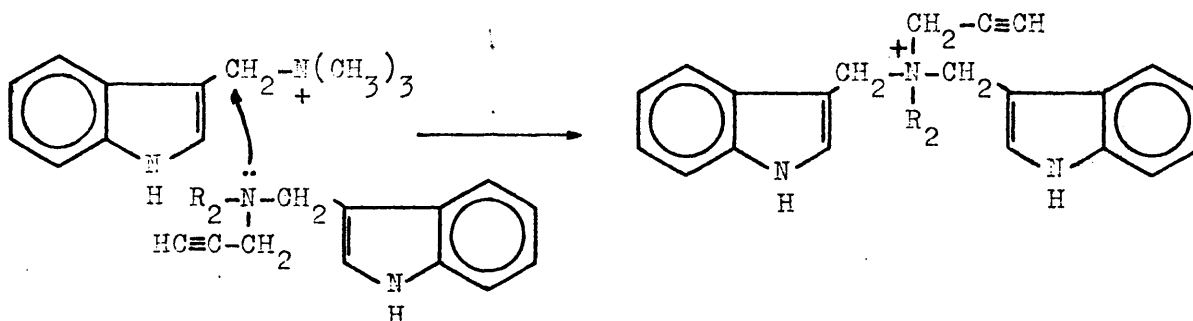
e indicó las condiciones para obtener yodometilato de gramina.

Teniendo en cuenta la analogía estructural entre el yodometilato de gramina y las sales de 3-(N-R<sub>2</sub>-N-(2-propinil)aminometil)-indol, cabe esperar reacciones análogas por ataque de cualquier especie nucleófila del medio de reacción sobre el carbono que enlaza el núcleo indólico y el nitrógeno cuaternario, dando lugar a reacciones del tipo de las indicadas en el siguiente esquema:





siendo B cualquier base presente en el medio de reacción



Si la reacción se realiza entre la amina secundaria y el bromuro de propargilo, entonces están presentes en el medio de reacción amina secundaria, amina terciaria, sus correspondientes formas protonadas y la base de amonio cuaternaria, según se indica en la figura 9.

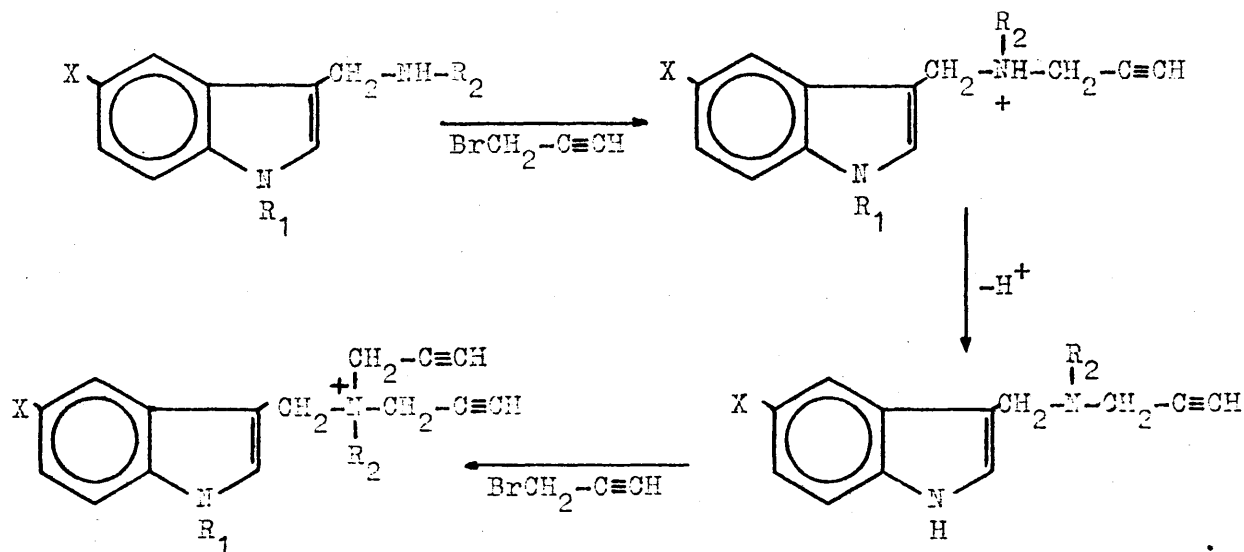


Figura 9. Esquema de reacciones de una amina secundaria y bromuro de propargilo

Entre cualquier especie neutra y cualquier especie con el nitrógeno positivo, se producirán reacciones del tipo de las indicadas en la figura 10 de la página siguiente.

Geismann y Armen ( 77 ) resolvieron el problema empleando un gran exceso de yoduro de metilo y vertiendo la disolución de gramina sobre el yoduro de metilo. Operando de esta forma, la gramina reacciona con el yoduro de metilo según se va agregando al medio de reacción, por lo que su concentración será muy baja en todo momento y la velocidad de la reacción  $S_N2$  resultante del ataque nucleófilo de la gramina sobre moléculas con el N cargado positivamente estará considerablemente reducida.

Este procedimiento no puede aplicarse a la reacción entre el bromuro de propargilo y una amina secundaria, pues conduciría a la formación de sal de amonio cuaternaria ( Ver figura 9 ).

Por todo esto, se decidió agregar el bromuro de propargilo sobre la amina secundaria y para evitar la formación de especies con el nitrógeno cargado positivamente ( sal de amina secundaria o terciaria ) que pudiera dar lugar a las reacciones anteriormente indicadas, se utilizó una base soluble en el medio de reacción, eligiéndose la terc-butilamina porque presenta las siguientes ventajas:

- a) Es un agente básico con una capacidad nucleófila débil en reacciones  $S_N2$ , esto es, la velocidad de reacción con el bromuro de propargilo es pequeña comparada con la velocidad de la reacción deseada.
- b) Es soluble en el medio de reacción ( benceno o tetrahidrofurano ) y por tanto la reacción se efectúa en fase homogénea.
- c) Tiene bajo punto de ebullición, por lo que se puede eliminar fácilmente a vacío y sin calentar demasiado para evitar descomposiciones.

Después de todos estos estudios y pruebas previas, se prepararon las aminas terciarias de la siguiente manera:

a moles de hidrobromuro de amina secundaria se suspenden en 15 ml. de benceno seco, se añaden 2a moles, más un ligero exceso ( 10 % ), de terc-butilamina y se agita durante 15 minutos. La terc-butilamina, más básica que la amina secundaria, libera a ésta de su sal, cristalizando

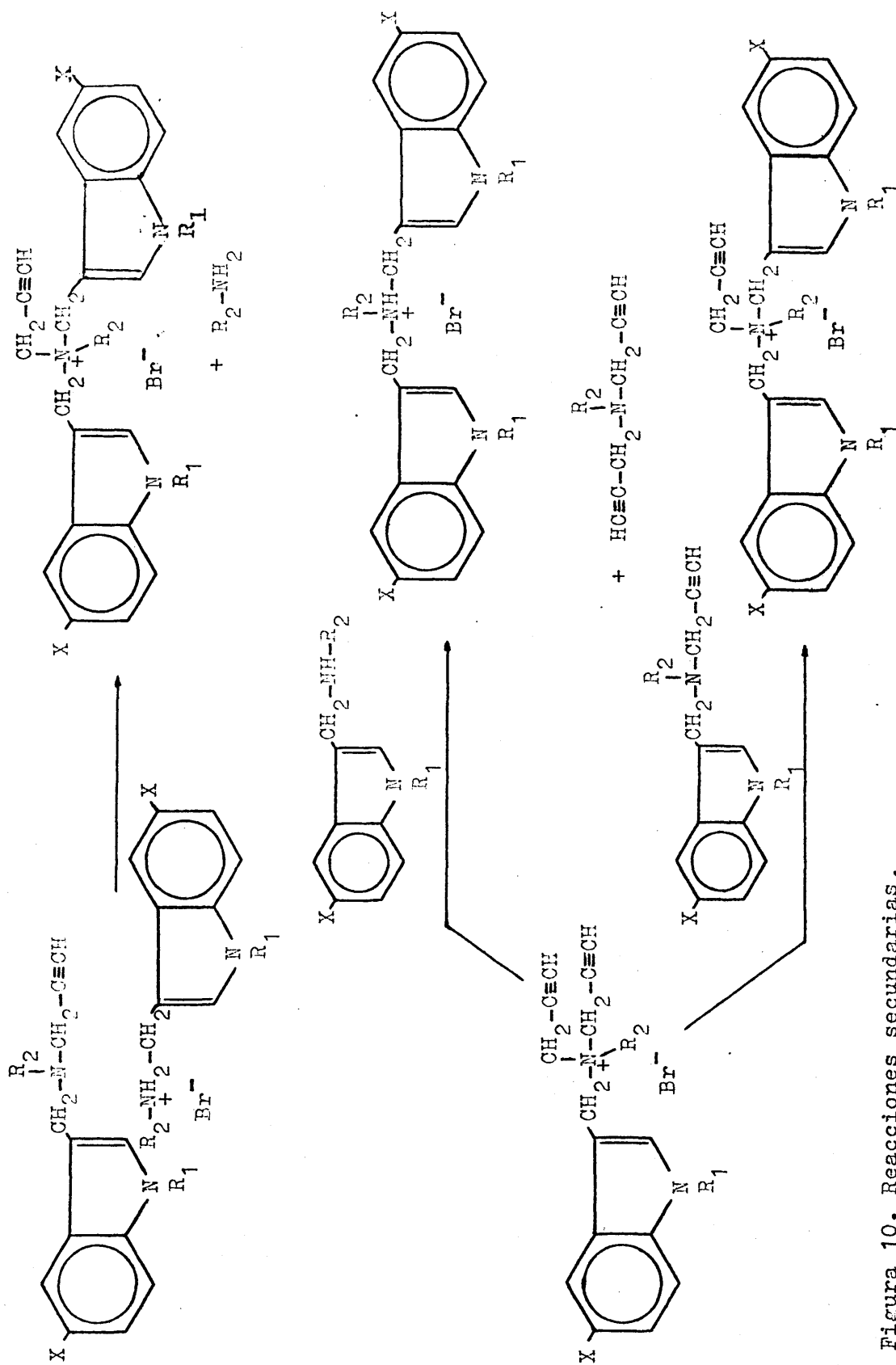


Figura 10. Reacciones secundarias.



en el matraz de reacción a moles de hidrobromuro de terc-butilamina. Se filtra y sobre el filtrado se añaden a moles de bromuro de propargilo, dejándose en reposo; lentamente se van formando cristales de hidrobromuro de terc-butilamina. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina y cuando no evoluciona más, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. En este momento en cromatografía suelen aparecer tres o cuatro manchas: la más fuerte de todas y a  $R_f$  mayor pertenece a la amina terciaria; la de  $R_f$  menor se corresponde con el control de amina secundaria. Las manchas intermedias son muy débiles, y una de ellas pertenece a un producto que es insoluble en éter, por lo que suponemos que es el hidrobromuro de bis-3-3'-(indolilmetil)-R-R' amonio. El producto se purifica por cromatografía en capa preparativa.

Para medir la inhibición de estos productos frente a MAO, es necesario preparar si es posible una sal soluble en agua y no tóxica al organismo. Primeramente se prepararon hidrobromuros, pero debido a la gran higroscopicidad que presentaban se cambió a hidroclo<sup>r</sup>uros. Estas sales se prepararon añadiendo la solución etérea de ácido clorhídrico o bromhídrico sobre la amina disuelta en éter hasta pH 4. A pH 3 o inferiores, la sal formada se colorea inmediatamente y es altamente higroscópica. En estos casos, se desecó la sal con pentóxido de fósforo a vacío y se recrystalizó de acetonitrilo-éter etílico o propílico, obteniéndose generalmente la sal no higroscópica y con pureza analítica. En algunos casos no fué posible recuperarla.

Al tratar de preparar el hidroclo<sup>r</sup>uro de 1-metil-5-benciloxi-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol, la solución etérea se oscureció, separándose unos cristales blanco-rosáceos que por microanálisis, espectros IR y de RMN se caracterizaron como hidroclo<sup>r</sup>uro de N-isopropil-(2-propinil)amina. Los datos de análisis son:

Análisis calculado para  $C_{16}H_{12}NCl$

Hallado: C: 53,71 % H: 8,88 % N: 10,30 % Cl: 26,39 %

Teórico: C: 53,97 % H: 8,99 % N: 10,49 % Cl: 26,59 %

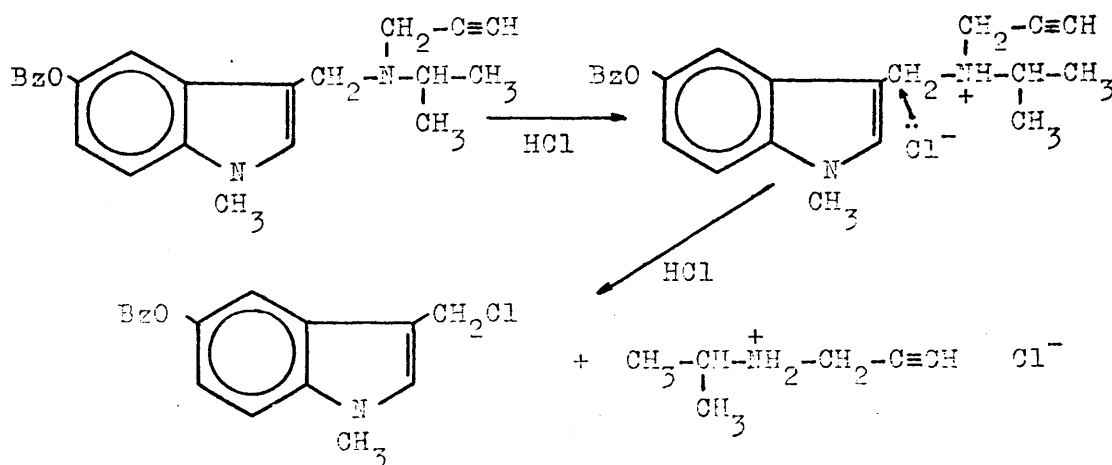
Espectro IR: 3205  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2570  $cm^{-1}$  (f) y 2433  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^+NH_2$ , 2115  $cm^{-1}$  (m) tensión  $C\equiv C$ , 1592  $cm^{-1}$  (m) flexión

$^+NH_2$ .

Espectro de RMN:

0,2	Ancha	2 H	asignado a $^+NH_2$
6,15	Doblete J: 2,5 cps	2 H	" $CH_2-C\equiv C-H$
6,31	Cuartete J: 2,5 cps	1 H	$CH_2-C\equiv C-H$
6,63	Septete J: 7 cps	1 H	$CH_3-CH-CH_3$
8,74	Doblete J: 7 cps	6 H	$CH_3-CH-CH_3$

El otro compuesto no se pudo caracterizar, pues al evaporar la solución oscura, resultó una goma. Con estos datos, la reacción se ha interpretado como sigue:



posiblemente el producto indólico polimeriza en presencia de ácido.

Todos estos productos son fácilmente oxidables, incluso por el oxígeno atmosférico, coloreándose inmediatamente; por tanto es conveniente guardarlos en nevera a  $-20^\circ C$ .

## 6.- CRONATOGRAFIA

La cromatografía en capa fina sobre gel de sílice con aditivo fluorescente ha sido el auxiliar más valioso para determinar la evolución de las reacciones, guiarnos en el aislamiento de los productos y evaluar su pureza. En las pruebas previas realizadas para

la elección del disolvente adecuado se comprobó que las mezclas de trietilamina con acetonitrilo o cloroformo eran adecuadas para la separación de aminas secundarias y terciarias de los productos de partida, incrementándose el desplazamiento de la amina al aumentar la proporción de trietilamina.

Los disolventes más utilizados han sido:

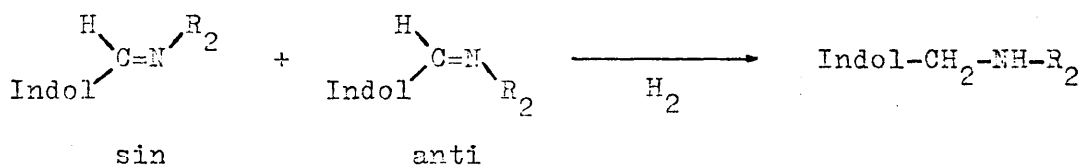
a) Síntesis de azometinas: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, cloroformo/trietilamina 3:1 y 4:1 y cloroformo/metanol 3:1. Con estos disolventes, las azometinas ( Rf 0,5 - 0,7 ) se desplazan más que el aldehído ( Rf 0,2 - 0,5 ).

b) Síntesis de aminas secundarias: Se utilizaron los mismos disolventes que para la síntesis de azometinas. Las aminas ( Rf 0,01 - 0,2 ) corren mucho menos que las azometinas.

c) Síntesis de aminas terciarias: Cloroformo/trietilamina 4:1 y 30:1 y acetonitrilo/trietilamina 15:1 y 20:1. Las aminas terciarias ( Rf 0,7 - 0,9 ) se diferencian claramente de las aminas secundarias ( Rf 0,01 - 0,1 ).

En la síntesis de azometinas no se previó la posibilidad de formación de algún producto secundario; sin embargo, durante la reacción se detectaron en cromatografía tres manchas, una a la altura del control del aldehído de partida y las otras dos muy juntas por encima de ésta. Una vez el producto caracterizado y con garantías de pureza por IR, RMN y microanálisis, seguía dando dos manchas casi juntas y unidas normalmente por colas. Estas colas suelen ser bastante intensas, lo que hace suponer que los productos se van transformando uno en otro. Creemos que todos los intentos de separación de estos productos por cromatografía fracasaron por esta razón.

Una posible explicación de este fenómeno, es que se trate de isomería sin-anti, ya que por reducción de esta mezcla de compuestos se obtiene una especie única de amina secundaria.



En la reducción de estas azometinas, ya se esperaba la formación de varios productos; en efecto, en cromatografía en capa fina, la mezcla de reducción presenta tres o cuatro manchas, si bien una de ellas es muchísimo más intensa que las otras. Estos productos se deben originar por reacciones de alquilación sobre un C contiguo a  $N^+$  ( ver capítulo anterior ) y no interfieren en el aislamiento y purificación de la amina secundaria.

Otro tanto se puede decir de la reacción de la amina secundaria con el bromuro de propargilo. En cromatografía en capa fina se suelen ver cuatro manchas claramente diferenciadas: Una a  $R_f$  mayor, identificada como amina terciaria; otra a  $R_f$  muy pequeño, a la altura del control de amina secundaria; y otras dos muy débiles, intermedias, seguramente debidos a productos secundarios. Al intentar separar las aminas terciarias de la mezcla de reacción en forma de hidrocloruro o hidrobromuro, el precipitado obtenido era tan higroscópico que fue imposible recristalizarlo y purificarlo, siendo preciso aislar previamente las aminas terciarias por cromatografía en capa preparativa y eluir la banda seleccionada con un disolvente de bajo punto de ebullición, como cloruro de metileno o acetona, a fin de obtener las aminas terciarias con alto grado de pureza. A partir de las aminas preparadas de esta manera, se prepararon los hidrocloruros o hidrobromuros no higroscópicos.

La cromatografía en columna no se ha utilizado mucho, por el éxito y buen rendimiento de la cromatografía en capa preparativa; únicamente se ha usado una columna de alúmina para la purificación de 5-benciloxi-indol, el cual disuelto en benceno se pasa por la columna, reteniéndose todas las impurezas en ella y recogiendo el producto con pureza de análisis.

La cromatografía de gases no se ha utilizado, ya que necesita trabajar a temperaturas altas (  $110 - 220^{\circ} C$  ) y a estas temperaturas estos productos sufren descomposiciones.

## 7.- ESPECTROSCOPIA INFRARROJA

Se ha utilizado esta técnica para comprobar la pureza de los distintos productos de una serie, así como la evolución de las reacciones observando la aparición de bandas fundamentales, según el grupo característico de cada producto.

La banda característica de todos los aldehidos es la debida a la tensión  $C=O$ , que aparece en estos compuestos de 1640 a 1660  $cm^{-1}$ , valor por debajo del normal, debido a la insaturación  $\alpha-\beta$  y  $\gamma-\delta$ , y a una fuerte asociación intermolecular ( 73 ).

Las azometinas presentan una banda característica muy fuerte a 1625-1640  $cm^{-1}$  debida a la tensión  $C=N$ , teniendo el valor máximo cuando el radical es metilo o bencilo. Hay también otra banda que las caracteriza, es la debida a la tensión  $C-N$  que aparece a 1320-1335  $cm^{-1}$ , sin embargo esta asignación no es muy clara, pues la banda es de absorción media y además corresponde a una zona del espectro que no es muy característica.

Lo más sobresaliente del espectro infrarrojo de las sales de amina secundaria, es la desaparición de la banda característica de la tensión  $C=N$  de las azometinas de que proceden. En estos espectros se observa la forma típica de la región 2500-2900  $cm^{-1}$  de las sales de amonio, donde aparecen las bandas debidas a la tensión  $^+NH_2$ ; también aparece la debida a la flexión  $^+NH_2$  a 1565-1595  $cm^{-1}$ , aunque no es muy característica por ser de absorción media. En los picratos se observa claramente las dos bandas fuertes de la vibración  $N-O$  antisimétrica y simétrica que aparecen a 1520-1565 y 1335-1360  $cm^{-1}$  respectivamente.

El espectro infrarrojo de las sales aminas terciarias se diferencia fácil y rápidamente de los espectros de los demás compuestos, ya que presentan dos bandas fundamentales: Una fuerte correspondiente a la tensión  $C-H$  de  $C\equiv C-H$  a 3200-3280  $cm^{-1}$  y otra debida a la tensión  $C\equiv C$  a 2110-2130  $cm^{-1}$ , que aunque es de absorción media, es muy característica por ser aguda y en una zona donde no aparece ninguna otra banda. También son características las bandas de tensión y flexión  $^+NH$  y las de vibración  $N-O$  de los picratos como en el caso anterior.

Interesante es resaltar que cuando el espectro de

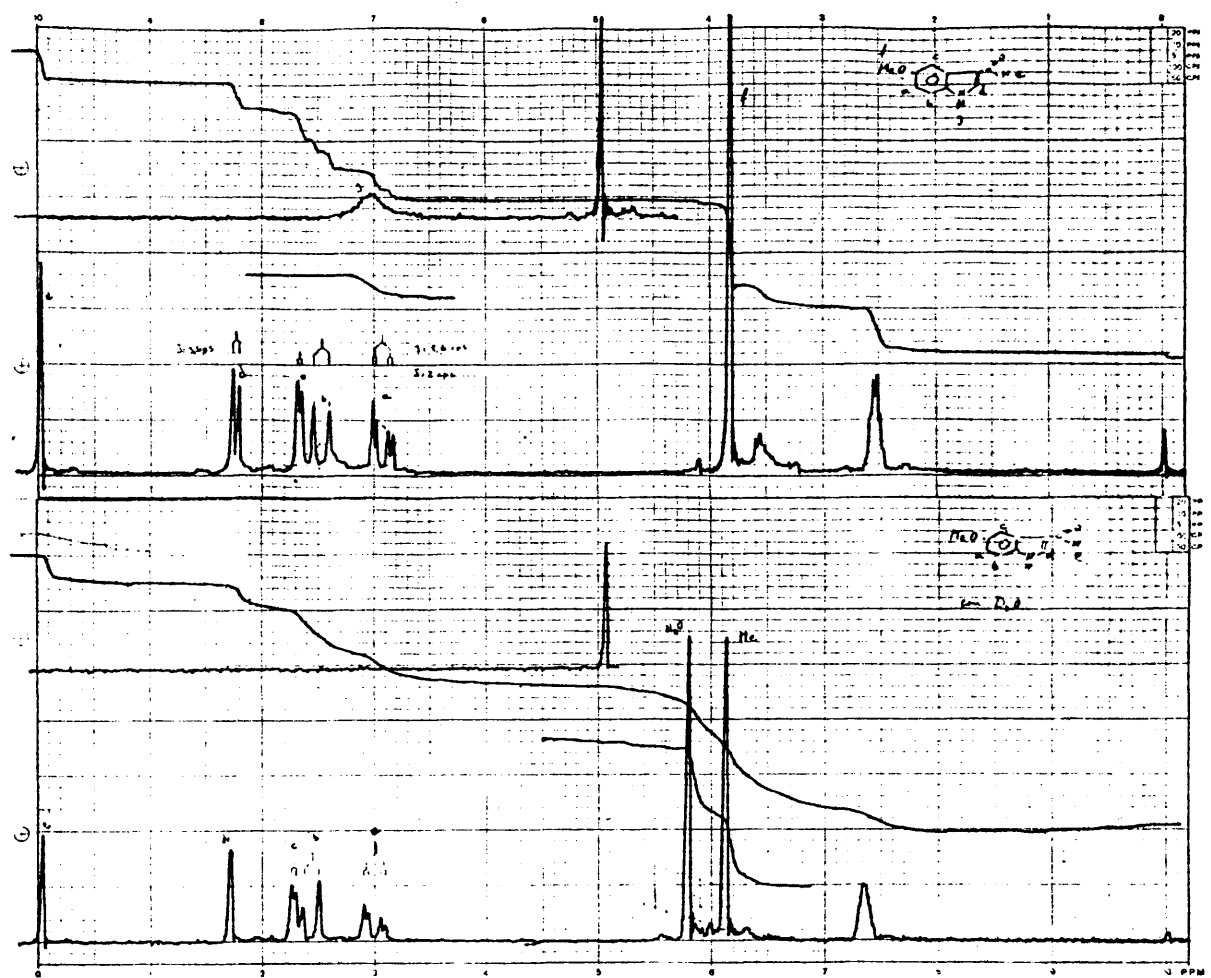
	Kujol	Disol.	
C-H de $C\equiv C-H$	3184 $cm^{-1}$	3318 $cm^{-1}$	una amina terciaria se hace en Kujol, aparecen las dos bandas fundamentales, pero si se hace en disolución, desaparece la banda de tensión $C\equiv C$ y la tensión C-H sube de frecuencia, quizá debido a algún tipo de asociación intermolecular. Como ejemplo se exponen los valores medidos en el espectro de 1-metil-3-(N-metil-N-(2-propinil)amino-metil)-indol, registrado en Kujol y en cloroformo.
$C\equiv C$	2108 $cm^{-1}$	---	

Además de estas bandas hay otras que se pueden asignar fácilmente según la serie de que se trate. La banda de tensión N-H de los aldehídos y azometinas sin sustituir en la posición 1, es ancha y baja de frecuencia por estar asociado el grupo, pero en las sales de amina secundaria y terciaria, aparece como una señal fuerte y fina a 3200-3350  $cm^{-1}$ . Los compuestos 5-metoxi y 5-benciloxi presentan la banda de tensión C-O a 2215-2240  $cm^{-1}$  fuerte y ancha y en los compuestos con algún sustituyente bencílico las bandas de monosustitución 695-705  $cm^{-1}$  y 740-750  $cm^{-1}$  son anchas y fuertes.

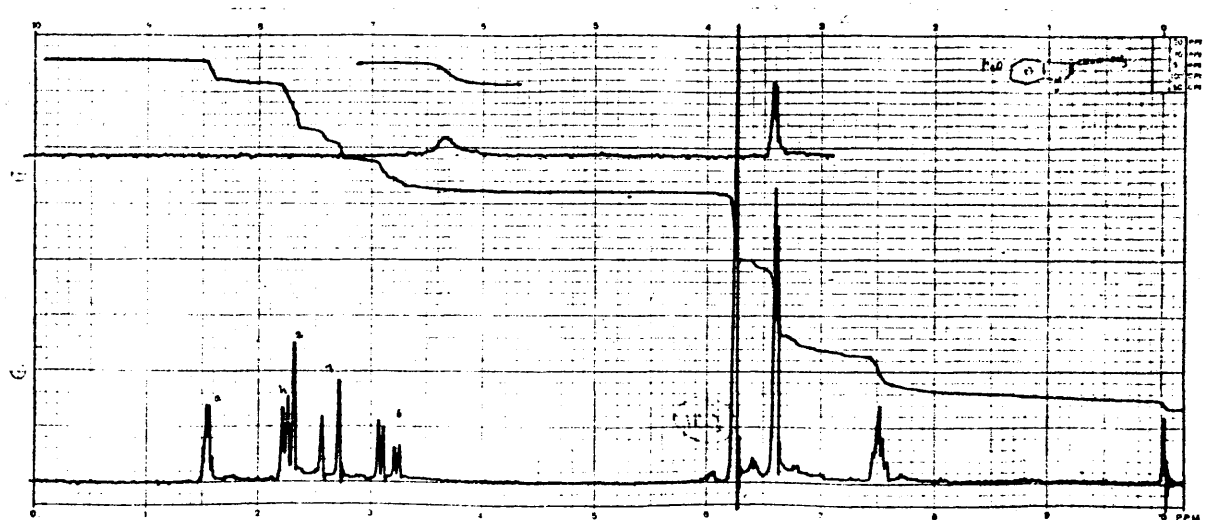
### 8.- ESPECTROSCOPIA DE RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR

Esta técnica nos resultó muy valiosa para la caracterización de los productos sintetizados. El espectro consta de un grupo de señales pertenecientes al núcleo indólico y varias más que se asignaron, en general, inequívocamente. El grupo de señales indólicas es complejo y no está suficientemente resuelto a 60 MHz, pero en los derivados 5-sustituídos y especialmente en los 5-metoxi derivados resulta evidente una asignación inequívoca de los protones indólicos a partir de las frecuencias de las bandas y de las constantes de acoplamiento esperadas. La posición de las bandas se han expresado en la escala  $\tau$  y a continuación se explican los espectros más importantes de cada grupo de compuestos, considerando especialmente la asignación de los protones indólicos en los casos en que es posible.

Aldehídos. En la figura 11 se presenta el espectro



Espectro de RMN de 5-metoxi-indol-3-aldehído, sin y con una gota de agua deuterada



Espectro de 5-metoxi-3-(metiliminometileno)-indol

Figura 11.

del 5-acetoxi-indol-3-aldehído en dimetilsulfóxido deuterado ( DMSO ). Al tratar la disolución con unas gotas de agua deuterada ( D<sub>2</sub>O ), el doblete a 1,75  $\tau$  se transforma en un singlete por deuteración del N-H, indicando que se trata del H-2. La asignación de los protones es evidente y sus frecuencias y constantes de acoplamiento son las siguientes:

1,75 $\tau$	Doblete J: 4 cps	1 H	asignado a H-2
2,33 $\tau$	Doblete J': 3 cps	1 H	" H-4
2,52 $\tau$	Doblete J'': 9 cps	1 H	" H-7
3,08 $\tau$	Cuartete J'': 9 cps y J': 3 cps	1 H	" H-6

El espectro de los 5-benciloxi derivados conserva la misma estructura, solapando las señales de los protones aromáticos del grupo bencilo con las señales indólicas. En los compuestos sin sustituir en la posición 5, es de esperar que los protones 4 y 6 se desplacen a campos más bajos, apareciendo el protón 4 como un multiplete a 1,5 - 1,7  $\tau$ , dependiendo del tipo de compuesto y disolvente, y correspondiendo a la parte X de un sistema ABCX, estando la parte ABC formada por los protones 5, 6 y 7, los cuales forman un grupo de señales de anchura 0,6 ppm para el indol-3-aldehído en DMSO y 0,2 ppm para el 1-metil-indol-3-aldehído en cloroformo deuterado ( CCl<sub>3</sub>D ).

El protón H-2 muestra una fuerte dependencia con el disolvente y así en el 1-metil-indol-3-aldehído aparece a 2,35  $\tau$  en CCl<sub>3</sub>D y a 1,76  $\tau$  en DMSO. La posición del H-2 a campos más bajos que en el indol se explica por efectos eléctricos y anisotrópico del grupo C=O. Este grupo tratará de colocarse en el plano de la molécula dando dos conformaciones preferidas, como puede verse en la figura 12.

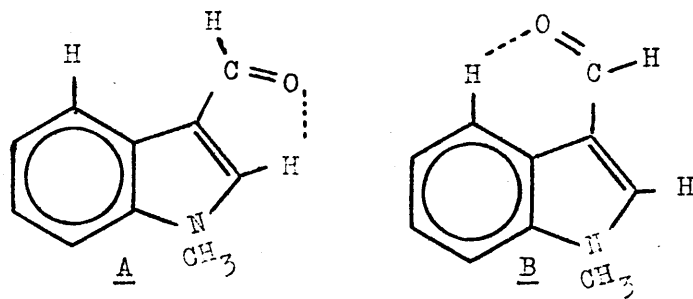


Figura 12. Conformaciones preferidas



De las dos conformaciones, una A forma un pseudociclo de 5 eslabones con el protón H-2, y otra B uno de 6 eslabones con el protón H-4, desplazando las señales a campos más bajos.

Azometinas. La interpretación del espectro del 5-metoxi-3-(metiliminometilen)-indol en DMSO ( figura 11 ) es inmediata y en la siguiente tabla se resumen las frecuencias y constantes de acoplamiento

1,55 $\tau$	Cuartete $J'' \approx 1$ cps	1 H asignado a	CH=N
2,25 $\tau$	Doblete $J'$ : 3 cps	1 H	" H-4
2,30 $\tau$	Singlete	1 H	" H-2
2,65 $\tau$	Doblete $J$ : 9 cps	1 H	" H-7
3,15 $\tau$	Cuartete $J$ : 9 cps y $J'$ : 3 cps	1 H	" H-6

El protón metilénico CH=N presenta acoplamiento a través de 4 enlaces con el metilo, apareciendo como un cuartete de  $J''$  1 cps; el protón H-2 no aparece desdoblado por el H-H y está desplazado a campos más altos ( 0,5 ppm con respecto a su posición en los aldehidos ) y los protones H-4, H-6 y H-7 aparecen aproximadamente en la misma posición que en el aldehido correspondiente.

El resto de los espectros de los compuestos 5-sustituidos son muy similares. El protón metilénico CH=N puede aparecer como un singlete ensanchado o mostrar estructura de multiplete con una constante pequeña ( $\approx 1$  cps) y el protón H-2 aparece generalmente desacoplado del H-H en forma de singlete a 2,3  $\tau$  en DMSO y 2,7  $\tau$  en  $\text{CCl}_3\text{D}$  por término medio y el protón H-7 también parece mostrar efectos de disolvente ( 2,64  $\tau$  en DMSO y 2,8  $\tau$  en  $\text{CCl}_3\text{D}$  ).

Al pasar a los espectros de los compuestos sin sustituir cabe esperar que los protones H-4 y H-6 se desplacen 0,4 ppm a campos más bajos, siendo, por tanto, el protón H-4 el multiplete ( aparentemente cuartete con estructura más compleja ) que aparece a 1,75  $\tau$  por término medio. En estos espectros aparecen claramente diferenciados los protones CH=N, H-4 y en algunos casos H-2 y los protones H-5, H-6 y H-7 aparecen en general fuertemente acoplados y mezclados con el resto de los protones aromáticos de la molécula si existen. En los compuestos en

que no existen protones aromáticos el multiplete es muy estrecho, indicando un fuerte acoplamiento de los protones H-5, H-6 y H-7.

Aminas secundarias. El espectro del hidrobromuro de 5-metoxi-3-(isopropilaminometil)-indol en DMSO muestra la siguiente estructura ( Figura 13 ):

2,40 $\tau$	Doblete J: 3 cps	1 H	asignado a H-2
2,63 $\tau$	Doblete J': 3 cps	1 H	" H-4
2,65 $\tau$	Doblete J": 9 cps	1 H	" H-7
3,18 $\tau$	Cuartete J': 3 cps y J": 9 cps	1 H	" H-6

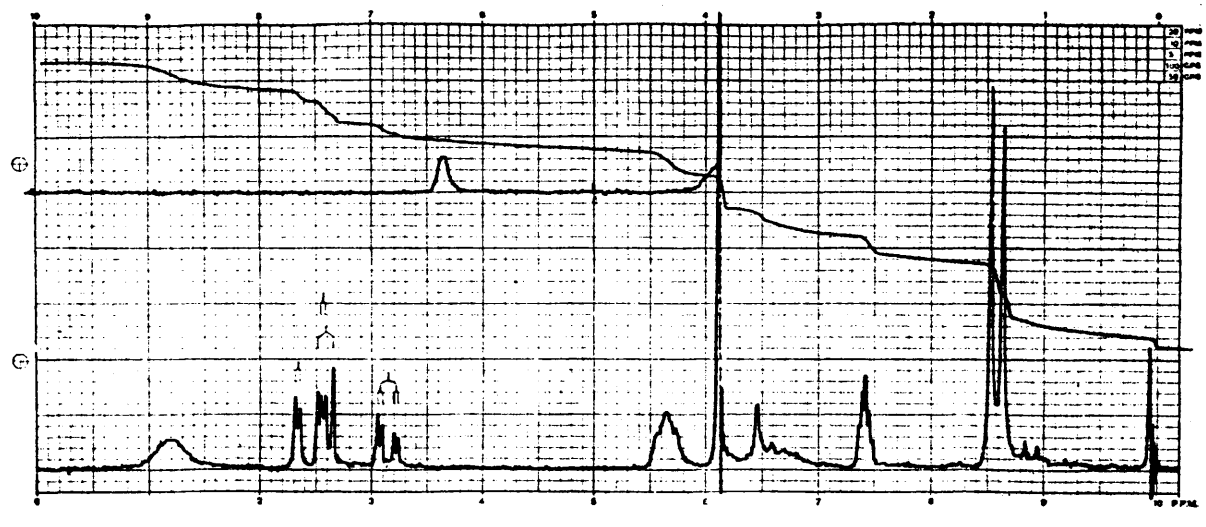
El doblete asignado al protón H-2 se transforma en un singlete al agitar el producto con D<sub>2</sub>O.

Los espectros de los restantes compuestos 5-derivados son similares al descrito. En los 5-benciloxi derivados, los protones aromáticos adicionales complican el espectro, apareciendo claros los protones H-6 y en ocasiones H-2 y H-4 a frecuencias similares a las indicadas anteriormente. Cuando existen protones aromáticos en la cadena lateral, la situación se complica más todavía. Al pasar a los compuestos sin sustituir en 5 podemos esperar los mismos efectos que en las series anteriores, los protones H-4 y H-6 se desplazarán a campos más bajos, aparece la señal de un nuevo protón ( H-5 ) y dos constantes de acoplamiento o y una m adicionales. Los resultados son tan complejos, que no resulta posible asignar ningún protón con seguridad.

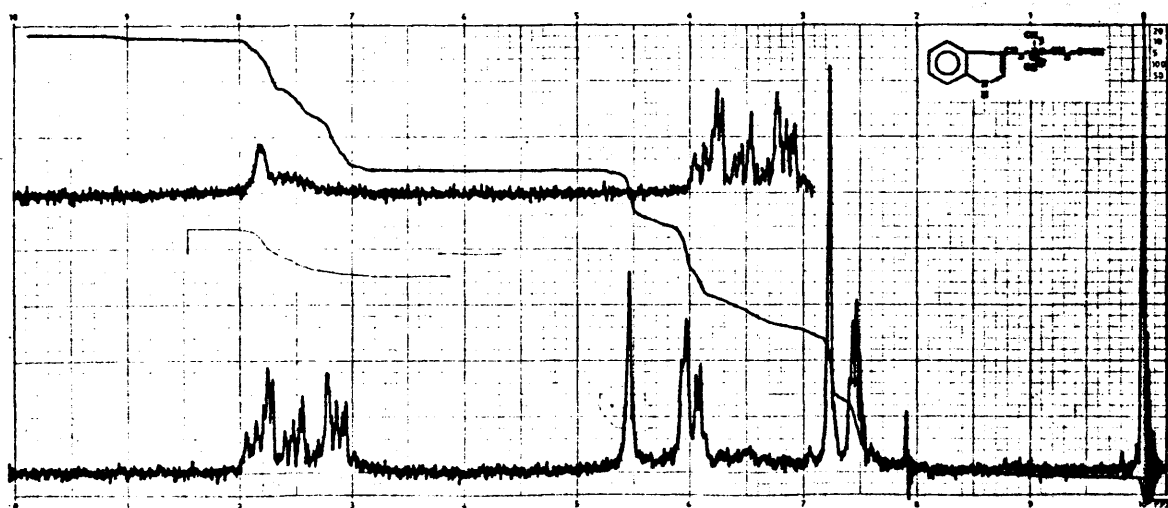
Aminas terciarias. Los espectros de las aminas terciarias se asemejan en la parte indólica a los espectros de las aminas secundarias. En la figura 13 se reproduce el espectro del hidrocloreuro de 3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol.

El sistema CH<sub>2</sub>-C≡CH da dos señales, una debida al CH<sub>2</sub> en forma de doblete de J: 2 cps, alrededor de 6  $\tau$ , y otra debida al CH en forma de triplete, un poco por encima de 6  $\tau$ .

El resto de los protones se asigna fácilmente. El H-1 da una señal ancha a campo negativo ( de -2 a -1,5  $\tau$  ) si el espectro se realiza disolviendo el producto en DMSO o a campo positivo ( de 0,5 a 1,5  $\tau$  ) si se realiza en CCl<sub>3</sub>D.



Espectro de RMN del hidrobromuro de 5-metoxi-3-(isopropilaminometil)-indol



Espectro de RMN del hidrocloreuro de 3-(N-metil-N-(2-propinil)-amino-metil)-indol

Figura 13.

Los protones  $^+\text{NH}_2$ , en DMSO, aparecen de 1 a 1,2  $\tau$  como una señal muy ancha y los  $\text{NH}^+$  de -1,9 a -0,5  $\tau$  de la misma forma. Los  $\text{CH}_2$  contiguos a los grupos  $^+\text{NH}_2$  y  $\text{NH}^+$  suelen aparecer como una señal ancha. Si se repite los espectros agitando el producto con  $\text{D}_2\text{O}$ , desaparecen las señales de H-1,  $^+\text{NH}_2$  y  $\text{NH}^+$  y la señal de los  $\text{CH}_2$  contiguos se convierten en un singlete fino.

En los compuestos 1-metil-5-metoxi-, la asignación de las señales debidas a Me-O y Me-N ha sido arbitraria. Ambas señales aparecen entre 6,15 y 6,2  $\tau$ ; se ha asignado la de  $\tau$  más baja a Me-N, ya que reuniendo todos los datos de los demás espectros, parece que esta señal aparece ligeramente más baja que la otra.

B) PARTE EXPERIMENTAL

### 1.- MÉTODOS GENERALES

Los productos usados en las experiencias pertenecen a las siguientes casas comerciales:

Indol: Koch-Light Laboratories Ltd. Inglaterra.

Aminas y disolventes normales: Schuchardt-Scharlau-FEROSA.

Alcohol terc-butílico y acetona: Carlo Erba, Milán.

Eter isopropílico y etanol: Merck AG, Darmstadt, Alemania.

Borohidruro sódico, terc-butilamina, bromuro de propargilo y tamiz molecular 3 Å: Fluka AG, Buchs SG, Suiza.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se han realizado a 60 MHz en un aparato R-12 de la firma Perkin-Elmer, con un poder de resolución de 0,5 Hz, usando tubos de vidrio de 5 mm. de diámetro y 0,4 ml. de solución. Las soluciones se prepararon con 50 mg. de producto en 0,5 ml. de disolvente. Todos los disolventes empleados, dimetilsulfóxido, cloroformo y agua, son deuterados y preparados por la casa Merck AG, Darmstadt, Alemania.

Los espectros infrarrojos se han realizado en un aparato Infracord de la firma Perkin-Elmer, empleando Nujol como disolvente.

En microanálisis, las muestras conteniendo carbono, hidrógeno y nitrógeno se han analizado en un analizador automático 240 de Perkin-Elmer. Las muestras que contenían cloro o bromo se han analizado por el método de Schöniger, quemando la muestra en frasco cerrado conteniendo solución de hidróxido sódico y agua oxigenada y valorando el exceso de hidróxido sódico con solución de perclorato de mercurio 0,01 N.

Los puntos de fusión se han medido en un aparato Gallekamp con un termómetro calibrado previamente con muestras patrones.

La cromatografía en capa fina se ha desarrollado sobre placas de vidrio de 20 x 5 cm. y una capa de gel de sílice de 0,25

mm. de espesor. La gel utilizada es Kieselgel GF<sub>254</sub>, según Stahl, de la casa Merck AG. Darmstadt, Alemania. Se han desarrollado en cubetas de vidrio redondas de 1 litro de capacidad.

La cromatografía en capa preparativa se ha desarrollado sobre placas de vidrio de 20 x 20 cm. conteniendo 25 gr. de gel de sílice Kieselgel GF<sub>254</sub> de Merck AG. Darmstadt. Las cubetas usadas son ortoédricas de 2 litros o redondas de 6 litros de capacidad.

## 2.- PREPARACION DE INTERMEDIARIOS BASICOS

1.- Indol-3-aldehído: ( 58 ) En un matraz de un litro y de tres bocas, provisto de agitación mecánica, tubo de cloruro cálcico y embudo de llave, se colocan 288 ml. (3,74 mol) de N,N,dimetilformamida recientemente destilada. El matraz se enfría exteriormente con una mezcla de hielo y sal durante media hora y después se gotean con agitación 86 ml. (0,94 mol) de oxiclorigeno de fósforo recientemente destilado,, empleando en la adición media hora.

La solución toma color salmón. Sobre la solución y bajo agitación, se gotea durante una hora, manteniendo la temperatura por debajo de 10° C, 100 gr. (0,85 mol) de indol, disueltos en 100 ml. (1,3 mol) de N,N,dimetilformamida. Terminada la adición, el embudo de llave se sustituye por un termómetro y se lleva la solución viscosa bajo agitación hasta 35° C y se mantiene a esta temperatura durante 1 hora y cuarto, por lo menos hasta que la mezcla de reacción se convierte en una pasta amarillo canario.

La mezcla de reacción se enfría entonces en un baño de hielo y se añaden a la pasta amarilla 300 gr. de hielo picado, bajo cuidadosa agitación, pues la reacción es exotérmica. La solución resultante se transfiere con ayuda de 100 ml. de agua a un matraz de tres litros y tres bocas, provisto de agitador mecánico y embudo de llave, en el que se han colocado previamente 200 gr. de hielo picado. Desde el embudo de llave se dejan gotear a la solución 375 gr. (9,4 mol) de hidróxido sódico disueltos en un litro de agua. Cuando cambia el color de la solución,

se le agrega rápidamente el resto. La suspensión resultante se calienta hasta el punto de ebullición y después se deja enfriar a temperatura ambiente y finalmente en el refrigerador. El precipitado formado se filtra y se suspende en un litro de agua para disolver las sales inorgánicas. Se filtra y se lava con tres porciones de 300 ml. de agua y se seca al aire. Se obtienen 120 gr. Rendimiento 97 %. p.f.: 196-7° C. El producto es suficientemente puro para la mayor parte de los usos. Se recristaliza de etanol. p.f.: 198-9° C. Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla I nº 1

2.- 1-metil-indol-3-aldehído: Se usa el procedimiento de Wenkert y col. ( 60 ) con algunas modificaciones:

En un matraz de un litro, protegido de la atmósfera por un tubo de cloruro cálcico, se disuelven 46,8 gr. (1,2 mol) de potasio en 1500 ml. de alcohol terc-butílico, con agitación mecánica. Sobre la solución se añaden agitando 145 gr. (1 mol) de indol-3-aldehído, tomando la solución un color naranja.

Se enfría la solución exteriormente con un baño de hielo y se le agrega despacio y bajo agitación 124 ml. (2 mol) de yoduro de metilo. El color cambia y aparece un precipitado blanco. Se filtra y se agrega a la solución un volumen igual de agua. Se extrae con éter y se lava el extracto con agua. La capa etérea se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a vacío el disolvente.

El aceite resultante se disuelve en la mínima cantidad de benceno y se precipita con éter de petróleo. Sólido blanco amarillento cristalino. Peso 128 gr. de p.f.: 68-9° C. Concentrando las aguas madres se puede recuperar 18 gr. más de p.f.: 68-9° C. Rendimiento 81 %. Recristalizado de benceno-éter de petróleo se obtiene el producto puro de color blanco. p.f.: 69-70° C. Bibliografía 68-9° C.

Análisis calculado para  $C_{10}H_9NO$

Hallado: C: 75,73 % H: 5,83 % N: 9,14 %

Teórico: C: 75,47 % H: 5,66 % N: 8,80 %

Espectro IR: Desaparece la banda de tensión N-H, 1640  $cm^{-1}$  (f) tensión C=O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla I nº 2

3.- 1-bencil-indol-3-aldehído: ( 62 ) Una mezcla de



14,5 gr. (0,1 mol) de indol-3-aldehído, 12,5 ml. (0,109 mol) de cloruro de bencilo, 14 gr. de carbonato potásico anhidro y 100 ml. de N,N,dimetilformamida pura, se agitan fuertemente y se calientan a reflujo durante dos horas. La solución enfriada se vierte sobre 1.000 ml. de agua y el sólido se recoge, seca y recristaliza de etanol. Peso: 21,3 gr. Rendimiento 95,2 %. Bibliografía 94 %. p.f.: 106-7° C. Bibliografía 113-4° C

Análisis calculado para  $C_{16}H_{13}NO$

Hallado: C: 81,97 % H: 5,59 % N: 6,13 %

Teórico: C: 81,70 % H: 5,53 % N: 5,95 %

Espectro IR: Desaparece la banda de tensión N-H, 1663  $cm^{-1}$  (f) tensión C=O, 746 y 692  $cm^{-1}$  (f) monosustitución del bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla I nº 3

4.- 5-metoxi-indol-3-aldehído: Se prepara a través de los siguientes compuestos:

a) 5-metoxi-indol-2-carboxilato de etilo: ( 56 ) 1.000 gr. de hielo se añaden a una solución de 123 gr. (1 mol) de p-anisidina en un litro de HCl al 15 %, y después, mientras se agita, se añade rápidamente goteando una solución de 75 gr. (1,08 mol) de nitrito sódico en 200 ml. de agua; la temperatura debe permanecer por debajo de 5° C. A la solución de cloruro de diazonio obtenida, se añaden 5 gr. de carbón activo y después de agitar unos minutos se filtra. El filtrado claro se añade rápidamente, bajo agitación, sobre una mezcla de 160 gr. (1,11 mol) de  $\alpha$ -metil-acetilacetato de etilo, 1000 ml. de etanol, 1000 gr. de hielo picado y 820 gr. de acetato sódico. La mezcla se agita durante dos horas y se extrae 4 veces con 500 ml. de benceno. El extracto bencénico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora a vacío el disolvente.

El residuo de disuelve en 175 ml. de etanol, se enfría a 0° C, y se le añade rápidamente bajo agitación, 500 ml. de una solución saturada de HCl en etanol frío. Después de esta adición, la temperatura de la mezcla se eleva rápidamente hasta el punto de ebullición y se deja así durante algún tiempo. La mezcla de reacción se agita durante una hora, se añade 100 ml. de agua y la solución se deja en la nevera. Al día siguiente se filtra el precipitado, se lava dos veces con 100 ml. de et

mol y luego dos más con 200 ml. de agua caliente y se seca. Rendimiento 62 %. p.f.: 154-5° C. Bibliografía 152° C.

b) Acido 5-metoxi-indol-2-carboxílico: ( 56 ) 135 gr. de 5-metoxi-indol-2-carboxilato de etilo se añade a una solución de 56 gr. (1 mol) de hidróxido potásico en 1000 de etanol del 90 %. La mezcla se refluxe durante una hora y media y después se vierte sobre 6 litros de agua. La solución se acidifica con 200 ml. de HCl concentrado y se filtra. Se lava el precipitado con agua y se seca. Rendimiento 93 %. p.f.: 191-2° C. Bibliografía 196° C.

c) 5-metoxi-indol: ( 56 ) Se varió únicamente el catalizador, empleando cobre en vez de cromito de cobre. Una mezcla de 40 gr. (0,21 mol) de ácido 5-metoxi-indol-2-carboxílico, 60 ml. de quinoleína recientemente destilada y 3 gr. de cobre en polvo, se calienta, bajo atmósfera de H<sub>2</sub>, entre 195 y 205° C. A las dos horas cesa el desprendimiento de CO<sub>2</sub>. Sobre la mezcla enfriada se añaden 500 ml. de éter y se filtra. La solución etérea filtrada se lava tres veces con 200 ml. de HCl 2 N y una vez con 200 ml. de agua para eliminar restos básicos y después otras dos veces con 200 ml. de NaOH 2 N y una vez más con 100 ml. de agua para retirar el ácido no descarboxilado. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el éter. Rendimiento 90 %. Bibliografía 70 %. p.f.: resblandece a 50° C. Bibliografía 53-4° C.

d) 5-metoxi-indol-3-aldehído: ( 57 ) Se añaden goteando, bajo agitación, 10 ml. de oxiclóruo de fósforo a 35 ml. de N,N,dimetilformamida a 10-20° C. A continuación se añaden 14,7 gr. (0,1 mol) de 5-metoxi-indol disueltos en 25 ml. de N,N,dimetilformamida, a 20-30° C. La solución se abandona a 35-7° C durante 45 minutos y luego se vierte con agitación sobre 100 ml. de agua y 100 gr. de hielo. Se agrega una solución de 19 gr. de hidróxido sódico en 100 ml. de agua, durante una hora a 20-30° C, de tal manera que el tiempo de adición sea tal que cuando se han añadido las 3/4 partes de la solución, el pH sea 6. Entonces se vierte de golpe el resto, se añaden 200 ml. de agua y se mantiene a ebullición durante tres minutos. El aldehído se filtra, se lava con agua fría y se seca a 30° C. Se recrystaliza de etanol, obteniéndose 87 % de rendimiento. Bibliografía 94 %. p.f.: 182-3° C. Bibliografía 181-2° C.

Análisis calculado para  $C_{10}H_9NO_2$

Hallado: C: 68,82 % H: 5,14 % N: 8,22 %

Teórico: C: 68,57 % H: 5,14 % N: 8,00 %

Espectro IR:  $1638\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=O,  $1258\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla I nº 4

5.- 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído: Se prepara igual que el 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehído ( 61 ). Se mezclan 1,75 gr. (0,01 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído, 0,747 ml. (0,012 mol) de yoduro de metilo, 1,656 gr. de carbonato potásico anhidro y 20 ml. de N,N-dimetilformamida. Se calienta a reflujo lento durante 3 horas. Se vierte sobre 75 ml. de agua, separándose un sólido marrón claro. Se filtra y lava con 60 ml. de agua. Peso 1,52 gr. Rendimiento 80 %. p.f.:  $136-7^{\circ}\text{ C}$ . Recristaliza de etanol.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,64

Análisis calculado para  $C_{11}H_{11}NO_2$

Hallado: C: 70,05 % H: 5,91 % N: 7,56 %

Teórico: C: 69,84 % H: 5,82 % N: 7,40 %

Espectro IR:  $1640\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=O,  $1262\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla I nº 5

6.- 5-benciloxi-indol-3-aldehído: Se prepara a través de los siguientes compuestos:

a) 5-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo: ( 55 ) A una suspensión de 471 gr. (2 mol) de hidrocloruro de p-benciloxi-anilina, 1720 gr. de hielo, 621 ml. de ácido clorhídrico concentrado y 1240 ml. de agua, mantenida bajo agitación y en baño de hielo, se añaden 147 gr. (2,13 mol) de nitrito sódico en 320 ml. de agua. La temperatura baja de  $-5$  a  $-10^{\circ}\text{ C}$ . Después de una hora de agitación, se añade carbón activo lavado con ácidos, y la mezcla se filtra a través de " Hyflo Supercel ". El filtrado se añade de una vez a una suspensión de 320 gr. (2,22 mol) de  $\alpha$ -metil acetilacetato de etilo y 1440 gr. de hielo en 2920 ml. de etanol y la mezcla se agita durante dos horas. Cuando la mezcla ha alcanzado la temperatura ambiente, se extrae con benceno ( dos veces 1500 ml. y

tres veces 500 ml. ). El extracto se lava con agua ( 400 ml. ) y se seca sobre sulfato magnésico anhidro. Al evaporar el benceno, queda un aceite rojo de la p-benciloxi-fenil hidrazona del piruvato de etilo.

La hidrazona se disuelve en 350 ml. de etanol a 0° C y se añade rápidamente a la solución, bajo agitación, 1050 ml. de etanol saturado de ácido clorhídrico a 0° C, con lo cual la mezcla refluje vigorosamente. Se empieza a separar un sólido y la mezcla se agita una hora más. Después de enfriar con hielo, el producto se filtra y se lava con etanol frío ( 3 veces 200 ml. ) y con agua caliente ( 3 veces 500 ml. ). Se obtiene 540 gr. de 5-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido amarillo, p.f.: 161-3° C. Rendimiento 92 %. Bibliografía 60 %.

b) Acido 5-benciloxi-indol-2-carboxílico: ( 54 ) 117,5 gr. (0,4 mol) de 5-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo se disuelven en 3 litros de etanol a ebullición. A continuación, se añade rápidamente una solución de 224 gr. (4 mol) de hidróxido potásico en 400 ml. de agua. La sal de potasio cristaliza en unos minutos y entonces se refluje la solución durante una hora. Se acidifica con ácido clorhídrico diluido y se vierte sobre 10 litros de agua fría. El sólido se filtra, se lava bien con agua caliente y se recrystaliza de etanol-agua. Se obtienen 100 gr. Rendimiento 95 %. p.f.: 192-3° C.

c) 5-benciloxi-indol: ( 55 ) Se varió únicamente el catalizador, empleando cobre en polvo en vez de cromito de cobre. Una mezcla de 20 gr. (0,0749 mol) de ácido 5-benciloxi-indol-2-carboxílico, 30 ml. de quinoleína recientemente destilada y 8 gr. de cobre en polvo, se calienta, bajo atmósfera de  $N_2$ , entre 195-205° C. A las dos horas cesa el desprendimiento de  $CO_2$ . Sobre la mezcla enfriada se añaden 500 ml. de éter y se filtra. La solución etérea filtrada se lava tres veces con 200 ml. de HCl 2 N y una vez con 200ml. de agua. Posteriormente se lava otra vez con 200 ml. de NaOH 2 N dos veces y una más con 100 ml. de agua. Se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se evapora el éter. Se obtiene 15 gr. Rendimiento 90 %. Bibliografía 77 %. p.f.: 98-9° C. Bibliografía 99-101,5° C. Se puede purificar el producto por cromatografía en columna de alúmina, eluyendo con benceno y después con cloroformo.

d) 5-benciloxi-indol-3-aldehído: ( 57 ) Se añaden goteando y

agitando 20 ml. de oxidocloruro de fósforo sobre 35 ml. de N,N,dimetilformamida a 10-20° C. Sobre esta solución se añade lentamente y con agitación 44,6 gr. (0,2 mol) de 5-benciloxi-indol disueltos en 50 ml. de N,N,dimetilformamida, a una temperatura de 15-25° C. A continuación se eleva la temperatura hasta 35-70° C y se deja 45 minutos. La mezcla se vierte sobre 233 gr. de hielo en 200 ml. de agua y se añade durante media hora 200 ml. de una solución de hidróxido sódico 5 N a una temperatura de 20-30° C de tal manera, que cuando se hayan añadido las tres cuartas partes de la solución, el pH debe ser 6. Después se añade el resto rápidamente. Se agrega 200 ml. de agua y la solución se pone a ebullición. Se enfría, se filtra, se lava bien con agua fría y se seca. Peso 43 gr. Rendimiento 86 %. p.f.: 239-240° C. Bibliografía 237-8° C. Recristaliza de etanol.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{14}NO_2$

Hallado: C: 76,17 % H: 5,30 % N: 5,80 %

Teóricos: C: 76,19 % H: 5,55 % N: 5,55 %

Espectro IR: 3140  $cm^{-1}$  (m) tensión H-H, 1634  $cm^{-1}$  (f) tensión C=O, 1260  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 695  $cm^{-1}$  (m) monosustitución del bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla I nº 6

7.- 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehído: ( 61 ) Una mezcla de 2,17 gr. (0,00864 mol) de 5-benciloxi-indol-3-aldehído, 1,38 gr. (0,01 mol) de carbonato potásico anhidro, 0,63 ml. (0,011 mol) de yoduro de metilo en 60 ml. de N,N,dimetilformamida seca, se tratan 21 horas a reflujo suave. Se enfría y se diluye con agua. El sólido se filtra, se lava bien con agua y se recristaliza de etanol. Agujas marrones brillantes. Peso 1,77 gr. Rendimiento 77,3 %. Bibliografía 76 %. p.f.: 130-1° C. Bibliografía 128,9° C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{15}NO_2$

Hallado: C: 76,35 % H: 5,64 % N: 5,47 %

Teóricos: C: 76,38 % H: 5,66 % N: 5,28 %

Espectro IR: 1640  $cm^{-1}$  (f) tensión C=O, 1254  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 696  $cm^{-1}$  (m) monosustitución del bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla I nº 7

### 3.- PREPARACION DE AZOMETINAS

Se han usado cuatro métodos para la preparación de las azometinas:

Método A: Reacción directa del aldehído con la amina en solución acuosa. Se suspende el aldehído en una cantidad 10 veces mayor de solución acuosa de la amina ( en moles ), y se agita durante una hora por lo menos a temperatura ambiente. Se separa un aceite que con el tiempo evoluciona a un sólido, que se filtra, se lava con solución acuosa fría de la amina y se seca. Si no está puro se recrystaliza de benceno-éter de petróleo. Si el aceite no solidifica, se extrae de la solución acuosa con benceno, se seca y se precipita con éter de petróleo. Se suele obtener suficientemente puro como para poder utilizarlo sin posterior purificación.

Método B: Reacción en medio de dimetilformamida anhidra. El aldehído se disuelve en N,N-dimetilformamida, se le añade una cantidad 10 veces mayor en moles de la amina y un agente desecante, como tamiz molecular. La reacción se controla por cromatografía en capa fina; cuando la reacción no prospera más, se evapora el disolvente a vacío elevado, calentando lo menos posible. La azometina se recrystaliza de benceno-éter de petróleo.

Método C: Reacción en medio anhidro. El aldehído (1 mol) se disuelve en etanol o benceno y se le añaden 1,5 moles de la amina anhidra y un agente desecante, como sulfato magnésico o tamiz molecular. La reacción se controla por cromatografía en capa fina. Se evapora el disolvente y se recrystaliza de benceno-éter de petróleo.

Método D: Reacción en tubo cerrado. Se emplea amina anhidra líquida en gran exceso, practicando la reacción en tubo cerrado. Terminada la reacción se evapora el exceso de amina y se recrystaliza de benceno-éter de petróleo.

8.- 3-(metiliminometilen)-indol: ( 60 )( 63 )( 65 ) ( 66 ). Método A. A partir de 7,25 gr. (0,05 mol) de indol-3-aldehído y 50 ml. (0,5 mol) de solución acuosa de metilamina al 33 %. Sólido blanco. Peso 7,15 gr. Rendimiento 90,5 %. Bibliografía 91 % ( 60 ), 85 %

( 65 ). Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $113-4^{\circ}$  C. Bibliografía 123-4<sup>o</sup> C ( 60 ), 112-120<sup>o</sup> C ( 65 ) y 116,5-7,5<sup>o</sup> C ( 66 ).

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,66

Análisis calculado para  $C_{10}H_{10}N_2$

Hallado: C: 75,65 % H: 6,33 % N: 17,65 %

Teóricos: C: 75,94 % H: 6,32 % N: 17,72 %

Espectro IR:  $3100\text{ cm}^{-1}$  (f) ancha tensión H-H asociado,  $1640\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1338\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-H.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 3

9.- 3-(etiliminometilen)-indol: Método A. A partir de 7,25 gr. (0,05 mol) de indol-3-aldehído y 31 ml. (0,5 mol) de solución acuosa de etilamina al 70 %. Se extrae del medio de reacción con benceno. Sólido anaranjado. Peso 7 gr. Rendimiento 81,4 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $77-8^{\circ}$  C.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,7

Análisis calculado para  $C_{11}H_{12}N_2$

Hallado: C: 76,42 % H: 7,06 % N: 15,96 %

Teóricos: C: 76,74 % H: 6,97 % N: 16,27 %

Espectro IR:  $3080\text{ cm}^{-1}$  (f) ancha tensión H-H asociado,  $1625\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1335\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-H.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 9

10.- 3-(isopropiliminometilen)-indol: A partir de 1,45 gr. (0,01 mol) de indol-3-aldehído y 9 ml. (0,1 mol) de isopropilamina. Se agita durante 14 horas. Se añade benceno y se evapora a vacío. Sólido amarillo, peso 1,88 gr. Rendimiento 100 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $139-40^{\circ}$  C.

Otra muestra se preparó a partir de 7,25 gr. (0,05 mol) de indol-3-aldehído y 45 ml. (0,5 mol) de isopropilamina en 30 ml. de agua, según el método A. Se obtienen 9,32 gr. Rendimiento 100 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $132-4^{\circ}$  C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 1:1, ambos productos de distinto p.f. dejan dos señales a Rf 0,17 y 0,45 unidas entre sí por una cola.

Análisis calculado para  $C_{12}H_{14}N_2$

Teórico: C: 77,41 % H: 7,52 % N: 15,05 %

Hallado: C: 77,16 % H: 7,56 % N: 14,83 % p.f.: 132-40° C

Hallado: C: 77,23 % H: 7,45 % N: 14,84 % p.f.: 132-4° C

Espectro IR: Ambos coinciden en las bandas fundamentales. 3030  $\text{cm}^{-1}$  (f) ancha tensión N-H asociado, 1625  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C=N, 1335  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ambos coinciden. Ver Apéndice, tabla II nº 10

11.- 3-(benciliminometilen)-indol: Método C. A partir de 7,25 gr. (0,05 mol) de indol-3-aldehído, en 70 ml. de etanol caliente, 6 gr. de sulfato magnésico y 7,5 ml. (0,07 mol) de bencilamina anhidra. Tiempo de reacción 24 horas. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. Sólido blanco. Peso 8,34 gr. Rendimiento 71,3 %. p.f.: 121-2° C

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,7

Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$

Hallado: C: 81,79 % H: 6,23 % N: 11,60 %

Teórico: C: 82,05 % H: 5,98 % N: 11,96 %

Espectro IR: 3030  $\text{cm}^{-1}$  (f) ancha tensión N-H asociado, 1626  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C=N, 1320  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión C-N, 740  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 702  $\text{cm}^{-1}$  (m) monosustitución del bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 11

12.- 1-metil-3-(metiliminometilen)-indol: ( 65 )  
Método A. A partir de 4,77 gr. (0,03 mol) de 1-metil-indol-3-aldehído y 30 ml. (0,3 mol) de solución acuosa de metilamina al 33 %. Tiempo de reacción 48 horas. Sólido blanco de peso 4,97 gr. Rendimiento 96,3 %. Bibliografía 100 %. p.f.: 54-5° C. Bibliografía 56-7° C.

Cromatografía: Cloroformo/metanol 3:1, Rf: 0,4

Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$

Hallado: C: 76,46 % H: 6,99 % N: 15,98 %

Teórico: C: 76,74 % H: 6,97 % N: 16,27 %

Espectro IR: 1633  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C=N, 1325  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 12

13.- 1-metil-3-(etiliminometilen)-indol: Método A.



A partir de 4,77 gr. (0,03 mol) de 1-metil-indol-3-aldehído y 19 ml. (0,3 mol) de solución acuosa de etilamina al 70 %. Tiempo de reacción 24 horas. Sólido blanco de peso 4,86 gr. Rendimiento 87 %. p.f.: 63° C.

Cromatografía: Cloroformo/metanol 3:1, Rf: 0,23

Análisis calculado para  $C_{12}H_{14}N_2$

Hallado: C: 77,21 % H: 7,59 % N: 14,94 %

Teórico: C: 77,41 % H: 7,52 % N: 15,05 %

Espectro IR: 1626  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1325  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 13

14.- 1-metil-3-(isopropiliminometilen)-indol:

Método C. A partir de 4,77 gr. (0,03 mol) de 1-metil-indol-3-aldehído, 26 ml. (0,3 mol) de isopropilamina anhidra, 25 ml. de benceno y 5 gr. de sulfato magnésico. Tiempo de reacción 3 días. Sólido amarillo de peso 5,36 gr. Rendimiento 89,3 %. p.f.: 65° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 3:1, Rf: 0,40

Análisis calculado para  $C_{13}H_{16}N_2$

Hallado: C: 77,79 % H: 7,96 % N: 13,69 %

Teórico: C: 78,00 % H: 8,00 % N: 14,00 %

Espectro IR: 1626  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1325  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 14

15.- 1-metil-3-(benciliminometilen)-indol: Método C.

A partir de 4,77 gr. (0,03 mol) de 1-metil-indol-3-aldehído, 3,2 ml. (0,03 mol) de bencilamina anhidra, 25 ml. de benceno y 3,5 gr. de sulfato magnésico anhidro. Tiempo de reacción 4 horas. Se evapora el disolvente y el aceite se deja en nevera. A los dos días cristaliza. Peso 95,5 gr. Rendimiento 95,4 %. Recristaliza de metanol-agua. Sólido blanco. p.f.: 59° C.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,73

Análisis calculado para  $C_{17}H_{16}N_2$

Hallado: C: 82,30 % H: 6,56 % N: 11,45 %

Teórico: C: 82,25 % H: 6,45 % N: 11,23 %

Espectro IR: 1625  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1333  $cm^{-1}$  (f) tensión

C-N,  $742\text{ cm}^{-1}$  (f) ancha y  $695\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 15

16.- 1-bencil-3-(metiliminometilen)-indol: Método A.

A partir de 2,29 gr. (0,01 mol) de 1-bencil-indol-3-aldehído y 10 ml. (0,1 mol) de solución acuosa de metilamina al 33 %. Tiempo de reacción 1 hora. Sólido blanco de peso 2,39 gr. Rendimiento 96,5 %. p.f.:  $70-1^{\circ}\text{ C}$ .

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,72

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$

Hallado: C: 82,54 % H: 6,57 % N: 11,27 %

Teórico: C: 82,25 % H: 6,45 % N: 11,29 %

Espectro IR:  $1635\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1330\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-N,  $742\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $693\text{ cm}^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 16

17.- 1-bencil-3-(etiliminometilen)-indol: Método A.

A partir de 2,29 gr. (0,01 mol) de 1-bencil-indol-3-aldehído y 10 ml. (0,158 mol) de solución acuosa de etilamina al 70 %. Tiempo de reacción 1 hora. Sólido blanco de peso 2,43 gr. Rendimiento 93 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $96^{\circ}\text{ C}$ .

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,74

Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$

Hallado: C: 82,67 % H: 6,81 % N: 10,41 %

Teórico: C: 82,44 % H: 6,87 % N: 10,68 %

Espectro IR:  $1638\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1332\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $742\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $697\text{ cm}^{-1}$  (f) sustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 17

18.- 1-bencil-3-(isopropiliminometilen)-indol: Método C.

A partir de 2,29 gr. (0,01 mol) de 1-bencil-indol-3-aldehído, 9 ml. (0,1 mol) de isopropilamina anhidra, 10 ml. de benceno y 2,4 gr. de sulfato magnésico anhidro. Tiempo de reacción 3 horas. Sólido naranja de peso 2 gr. Rendimiento 72,4 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $115^{\circ}\text{ C}$ .

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,88

Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$

Hallado: C: 82,93 % H: 7,15 % N: 10,11 %

Teórico: C: 82,60 % H: 7,24 % N: 10,14 %

Espectro IR:  $1630\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C=N,  $1335\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-H,  $747\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $695\text{ cm}^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 18

19.- 1-bencil-3-(benciliminometilen)-indol: Método C.

A partir de 2,29 gr. (0,01 mol) de 1-bencil-indol-3-aldehído, 1,5 ml.

(0,014 mol) de bencilamina anhidra, 20 ml. de benceno y 2,4 gr. de sulfato magnésico anhidro. Tiempo de reacción 6 horas. Recristaliza de benceno éter de petróleo. Sólido blanco de peso 2,6 gr. Rendimiento 80,2 %.

p.f.:  $103-4^{\circ}\text{ C}$ .

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,86

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2$

Hallado: C: 85,27 % H: 6,19 % N: 8,59 %

Teórico: C: 85,18 % H: 6,18 % N: 8,64 %

Espectro IR:  $1640\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1330\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-H,  $745\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $697\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 19

20.- 5-metoxi-3-(metiliminometilen)-indol: Método A.

A partir de 0,875 gr. (0,005 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 10 ml.

de solución acuosa de metilamina al 40 %. Tiempo de reacción 20 minutos. Sólido barrón claro. Peso 0,8 gr. Rendimiento 85 %. Recristaliza de benceno. p.f.:  $160-1^{\circ}\text{ C}$ .

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,42

Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

Hallado: C: 69,90 % H: 6,43 % N: 14,63 %

Teórico: C: 70,19 % H: 6,42 % N: 14,88 %

Espectro IR:  $3100\text{ cm}^{-1}$  (f) ancha tensión H-H asociado,  $1638\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1318\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-H,  $1262\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 20

5-metoxi-3-(etiliminometilen)-indol: Método A. A par-

tir de 0,875 gr. (0,005 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 10 ml. (0,16

mol) de solución acuosa de etilamina al 70 %. Tiempo de reacción 68 horas. El producto no se pudo cristalizar, por lo que se sometió directamente a reducción.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,34

21.- 5-metoxi-3-(isopropiliminometilen)-indol: A partir de 0,875 gr. de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 9 ml. (0,1 mol) de isopropilamina anhidra. Se agita durante 30 horas y al cabo de este tiempo se evapora la isopropilamina y se recrystaliza de benceno el producto. Sólido marrón claro. Peso 0,7 gr. Rendimiento 70 %. p.f.: 154-5° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,34

Análisis calculado para  $C_{13}H_{16}N_2O$

Hallado: C: 71,90 % H: 7,22 % N: 13,08 %

Teórico: C: 72,19 % H: 7,45 % N: 12,95 %

Espectro IR: 3110  $cm^{-1}$  (f) ancho tensión N-H asociado, 1630  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1525  $cm^{-1}$  (m) tensión C-H, 1271  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 21

22.- 5-metoxi-3-(benciliminometilen)-indol: A partir de 0,875 gr. (0,005 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 10 ml. (0,150 mol) de bencilamina anhidra. Se agita durante 3 horas. Después se añade éter de petróleo, precipitando un aceite y dejando en solución la bencilamina sobrante. El aceite se recrystaliza de benceno. Agujas blancas. Peso 0,8 gr. Rendimiento 60,6 %. p.f.: 172-3° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,41

Análisis calculado para  $C_{17}H_{16}N_2O$

Hallado: C: 76,78 % H: 6,25 % N: 10,31 %

Teórico: C: 77,24 % H: 6,10 % N: 10,59 %

Espectro IR: 3080  $cm^{-1}$  (f) ancha tensión N-H asociado, 1640  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1318  $cm^{-1}$  (m) tensión C-H, 1265  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 746  $cm^{-1}$  (m) y 699  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

23.- 1-metil-5-metoxi-3-(metiliminometilen)-indol:

Método A. A partir de 0,99 gr. de 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído y 10 ml. de solución acuosa de metilamina al 40 %. A las dos horas se observa cambio de color en el sólido. Se añade benceno y se extrae de la solución

Sobre la solución bencénica se precipita con éter de petróleo un sólido marrón. Peso 0,9 gr. Rendimiento 85,6 %. p.f.:  $94-5^{\circ}$  C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,78

Análisis calculado para  $C_{12}H_{14}N_2O$

Hallado: C: 71,50 % H: 6,85 % N: 13,76 %

Teórico: C: 71,26 % H: 6,97 % N: 13,85 %

Espectro IR:  $1635\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1252\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 23

1-metil-5-metoxi-3-(etiliminometilen)-indol: Método

A. A partir de 0,99 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído y 3,2 ml. de solución acuosa de etilamina al 70 %. Tiempo de reacción 2 horas. Como no se pudo cristalizar, se redujo directamente.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,84

1-metil-5-metoxi-3-(isopropiliminometilen)-indol:

Método C. A partir de 0,99 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído, 4,5 ml. (0,05 mol) de isopropilamina anhidra, 10 ml. de benceno y 2,5 gr. de sulfato magnésico. Tiempo de reacción 4 días. No se pudo cristalizar, por lo que se redujo directamente.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,73

24.- 1-metil-5-metoxi-3-(benciliminometilen)-indol:

Método C. A partir de 0,99 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído, 1 ml. (0,0158 mol) de bencilamina, 15 ml. de benceno y 2,5 gr. de sulfato magnésico anhidro. Tiempo de reacción 3 días. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. Sólido amarillo claro. Peso 0,55 gr. Rendimiento 50 %. p.f.:  $76-7^{\circ}$  C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,75

Análisis calculado para  $C_{18}H_{18}N_2O$

Hallado: C: 77,40 % H: 6,40 % N: 9,93 %

Teórico: C: 77,66 % H: 6,51 % N: 10,06 %

Espectro IR:  $1640\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1315\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-N,  $1258\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $750\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $695\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 24

25.- 5-benciloxi-3-(metiliminometil)-indol: Método B. A partir de 3,33 gr. (0,0132 mol) de 5-benciloxi-indol-3-aldehído y 10 ml. de metilamina. A los 2 días, se deja evaporar la metilamina. Sólido marrón. Peso 3,42 gr. Rendimiento 97 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 131-2° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, dos manchas unidas por cola a Rf 0,2 y 0,33.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{16}N_2O$

Hallado: C: 77,07 % H: 6,33 % N: 10,34 %

Teórico: C: 77,24 % H: 6,10 % N: 10,59 %

Espectro IR: 3100  $cm^{-1}$  (m) tensión H-H asociado, 1640  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1258  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 735  $cm^{-1}$  (f) y 639  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 25

26.- 5-benciloxi-3-(etiliminometil)-indol: Método B. Se agitan 4,275 gr. (0,05 mol) de hidrocloreto de etilamina en 25 ml. de benceno con 5,3 ml. (0,05 mol) de terc-butilamina. A la media hora se filtra y se añade a la solución 1,26 gr. (0,005 mol) de 5-benciloxi-indol-3-aldehído, disuelto en la mínima cantidad posible de N,N-dimetilformamida, y 1,3 gr. de tamiz molecular 3 Å. Tiempo de reacción 4 días. Se evapora el disolvente, se añade benceno y se filtra. De la solución bencénica cristalizan con éter de petróleo 0,9 gr. de un sólido rojo. Rendimiento 71,9 %. p.f.: 145-6° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,33

Análisis calculado para  $C_{18}H_{18}N_2O$

Hallado: C: 77,32 % H: 6,60 % N: 10,13 %

Teórico: C: 77,69 % H: 6,47 % N: 10,07 %

Espectro IR: 3080  $cm^{-1}$  (f) ancha tensión H-H asociado, 1630  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1330  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1258  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 743  $cm^{-1}$  (f) y 695  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 26

27.- 5-benciloxi-3-(isopropiliminometil)-indol: Método B. A partir de 1,26 gr. (0,005 mol) de 5-benciloxi-indol-3-aldehído, disuelto en la mínima cantidad de N,N-dimetilformamida, 4,25 ml.

(0,05 mol) de isopropilamina anhidra y 0,65 gr. de tamis molecular 3 Å. Tiempo de reacción 5 días. Sólido blanco de peso 0,2 gr. Rendimiento 54,8 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 33-3° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,4

Análisis calculado para  $C_{19}H_{20}N_2O$

Hallado: C: 77,81 % H: 6,93 % N: 9,37 %

Teórico: C: 78,08 % H: 6,94 % N: 9,58 %

Espectro IR: 3080  $cm^{-1}$  (f) ancha tensión N-H asociado, 1635  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1318  $cm^{-1}$  (m) tensión C-H, 1256  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 744  $cm^{-1}$  (m) y 692  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 27

28.- 5-benciloxi-3-(benciliminometilen)-indol: Método B. A partir de 1,26 gr. (0,005 mol) de 5-benciloxi-indol-3-aldehído, 5,44 ml. (0,05 mol) de bencilamina anhidra, la mínima cantidad de N,N,dimetilformamida para disolver el aldehído y 0,65 gr. de tamis molecular 3 Å. Tiempo de reacción 17 horas. Sólido blanco-marrón. Peso 1,3 gr. Rendimiento 76,5 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 142-3° C

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,42

Análisis calculado para  $C_{23}H_{20}N_2O$

Hallado: C: 81,37 % H: 5,92 % N: 8,19 %

Teórico: C: 81,17 % H: 5,88 % N: 8,23 %

Espectro IR: 3040  $cm^{-1}$  (f) ancha tensión N-H asociado, 1620  $cm^{-1}$  (f) tensión C=N, 1318  $cm^{-1}$  (m) tensión C-H, 1259  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 753  $cm^{-1}$  (f) y 699  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 28

29.- 1-metil-5-benciloxi-3-(metiliminometilen)-indol: Método D. A partir de 1,68 gr. (0,00634 mol) de 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehído y 10 ml. de metilamina. Tiempo de reacción 5 días. Sólido marrón. Peso 1,62 gr. Rendimiento 92 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 114-5° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,41

Análisis calculado para  $C_{13}H_{18}N_2O$

Hallado: C: 77,39 % H: 6,52 % N: 10,10 %

Teórico: C: 77,66 % H: 6,51 % N: 10,06 %

Espectro IR:  $1640\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1332\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-N,  $1258\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $743\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $693\text{ cm}^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 29

1-metil-5-benciloxi-3-(etiliminometilen)-indol: A  
partir de 1,325 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehído, 10 ml. de solución acuosa de etilamina al 70 % y 10 ml. de benceno. Tiempo de reacción 48 horas. Como no se pudo cristalizar, se redujo directamente.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,74

30.- 1-metil-5-benciloxi-3-(isopropiliminometilen)-indol: Método C. A partir de 1,325 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehído, 4,25 ml. (0,05 mol) de isopropilamina anhidra, 20 ml. de benceno y 0,65 gr. de tamiz molecular 3 Å. Tiempo de reacción 26 horas. Se evapora y se deja toda la noche agitando con éter de petróleo. El aceite evoluciona a un sólido naranja. Peso 0,83 gr. Rendimiento 54 % p.f.:  $54^{\circ}\text{C}$ , pero resblandece a  $45^{\circ}\text{C}$ .

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,74

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

Hallado: C: 78,16 % H: 6,99 % N: 8,95 %

Teórico: C: 78,39 % H: 7,23 % N: 9,14 %

Espectro IR:  $1635\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1315\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1258\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $730\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $700\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 30

31.- 1-metil-5-benciloxi-3-(benciliminometilen)-indol: Método C. A partir de 1,325 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehído, 5,44 ml. (0,05 mol) de bencilamina anhidra, 20 ml. de benceno y 0,65 gr. de tamiz molecular 3 Å. Tiempo de reacción 24 horas. Sólido marrón de peso 1,76 gr. Rendimiento 100 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $122-3^{\circ}\text{C}$ .

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,74

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$



Hallado: C: 81,09 % H: 6,29 % N: 8,13 %

Teórico: C: 81,32 % H: 6,25 % N: 7,90 %

Espectro IR:  $1628\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C=N,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-N,  $1242\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión C-O,  $753\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $701\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla II nº 31

#### 4.- PREPARACION DE AMINAS SECUNDARIAS

Todas las aminas secundarias se preparan de forma similar a la descrita por G. N. Walker y M. A. Moore ( 67 ) y B. G. Gower y E. Leete ( 79 ) para la preparación de 3-(metilaminometil)-indol, con algunas modificaciones:

La correspondiente azometina se disuelve o se suspende en etanol y se añade la misma cantidad en moles de borohidruro sódico. Se observa desprendimiento de gases. La reacción se controla por cromatografía en capa fina. Cuando la reacción ha terminado, se añade ácido acético diluido gota a gota, agitando y enfriando exteriormente, para destruir el exceso de borohidruro sódico, hasta que el pH sea de 4 a 5. A continuación se agrega solución de hidróxido sódico 10 N hasta pH 11 ó 12. La amina se extrae de la solución acuosa con tres porciones de éter etílico. La solución etérea se seca sobre sulfato sódico anhidro, se evapora el éter y, si la amina es sólida, se recristaliza de benceno-éter de petróleo; si no es sólida, se preparan el hidrobromuro o el picrato de la amina.

Para preparar el hidrobromuro, se disuelve la amina en éter seco y se le añade gota a gota solución de ácido bromhídrico en éter hasta reacción ácida. Al mismo tiempo va cristalizando la sal. Si la sal es higroscópica, se filtra rápidamente y se le deja en un desecador a vacío. A las 24 horas se recristaliza de mezclas de etanol, acetonitrilo o isopropanol con éter etílico o isopropílico.

Para preparar el picrato, se disuelve la amina en etanol y, enfriando exteriormente con hielo, se añade gota a gota y agitando solución saturada de ácido pícrico en etanol. El producto cristaliza del medio de

reacción. Se recristaliza de etanol o isopropanol.

32.- 3-(metilaminometil)-indol: ( 66 )( 79 ). A partir de 1,38 gr. (0,01 mol) de 3-(metiliminometil)-indol. Tiempo de reacción 15 minutos.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,21

Hidrobromuro: Reculta una goma rojiza, que se disuelve en acetonitrilo y se precipita con éter sulfúrico. Sólido blanco de peso 2 gr. Rendimiento 83 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 145-6° C.

Análisis calculado para  $C_{10}H_{13}N_2Br$

Hallado: C: 49,75 % H: 5,70 % N: 11,87 %

Teórico: C: 49,79 % H: 5,39 % N: 11,61 %

Espectro IR: 3250  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 2710  $cm^{-1}$  (f) y 2450  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1590  $cm^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 32 a

Clorato: Sólido rojo. Recristaliza de etanol. p.f.: 171° C

Análisis calculado para  $C_{15}H_{15}N_5O_7$

Hallado: C: 49,62 % H: 3,98 % N: 18,24 %

Teórico: C: 49,35 % H: 3,85 % N: 17,92 %

Espectro IR: 3350  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 1615  $cm^{-1}$  (f) vibración C=O de anillo, 1540  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1355  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1162  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 836  $cm^{-1}$  (m) vibración C-H, 755  $cm^{-1}$  (m) vibración C-N

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 32 b

33.- 3-(etilaminometil)-indol: A partir de 0,86 gr. (0,005 mol) de 3-(etiliminometil)-indol. Tiempo de reacción 45 minutos.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,34

Hidrobromuro: Gomoso. Se disuelve en acetonitrilo y se precipita con éter. Sólido rosa de peso 1,79 gr. Rendimiento 70 %. p.f.: 146-7°

Análisis calculado para  $C_{11}H_{15}N_2Br$

Hallado: C: 52,02 % H: 5,89 % N: 10,72 %

Teórico: C: 51,76 % H: 5,88 % N: 10,98 %

Espectro IR: 3333  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 2704  $cm^{-1}$  (f) y 2469  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1585  $cm^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 33 a

Picrato: Agujas rojas. Recristaliza de etanol. p.f.:  $142-3^{\circ}$  C

Análisis calculado para  $C_{17}H_{17}N_5O_7$

Hallado: C: 50,51 % H: 4,13 % N: 17,65 %

Teórico: C: 50,62 % H: 4,21 % N: 17,36 %

Espectro IR:  $3400\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $1560\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1360\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1245\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $827\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $755\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración C-H

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 33 b

34.- 3-(isopropilaminometil)-indol: A partir de 0,362 gr. (0,002 mol) de 3-(isopropilaminometil)-indol. Tiempo de reacción 45 minutos.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,44

Hidrobromuro: Gomoso. De acetonitrilo cristaliza unos cristales blancos de p.f.:  $162-3^{\circ}$  C. Recristaliza de etanol-éter. p.f.:  $163-4^{\circ}$  C.

Análisis calculado para  $C_{12}H_{17}N_2Br$

Hallado: C: 53,42 % H: 6,29 % N: 10,41 %

Teórico: C: 53,53 % H: 6,32 % N: 10,40 %

Espectro IR:  $3280\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $2720\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $2420\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH_2$ ,  $1539\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 34 a

Picrato: Sólido amarillo-rojizo. Peso 0,5 gr. Rendimiento 60 %. Recristaliza de etanol. p.f.:  $158-9^{\circ}$  C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{19}N_5O_7$

Hallado: C: 52,01 % H: 4,74 % N: 16,93 %

Teórico: C: 51,79 % H: 4,55 % N: 16,78 %

Espectro IR:  $3360\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $1563\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1352\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1235\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $832\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $750\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración C-H

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 34 b

35.- 3-(benzilaminometil)-indol: ( 67 ) A partir de 2,34 gr. (0,01 mol) de 3-(benzilaminometil)-indol. Tiempo de reacción 75 minutos. Sólido blanco. Peso 1,8 gr. Rendimiento 80 %. Bibliografía 78 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.:  $94-5^{\circ}$  C. Bibliografía 95 %.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,48

Análisis calculado para  $C_{16}H_{16}N_2$

Hallado: C: 81,41 % H: 6,52 % N: 11,64 %

Teórico: C: 81,35 % H: 6,77 % N: 11,38 %

Espectro IR: 3020  $cm^{-1}$  (c) ancha tensión H-H asociado, 1350  $cm^{-1}$  (c) tensión C-N, 742  $cm^{-1}$  (c) y 695  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla V nº 35 c

Hidrobromuro: Sólido blanco. Recristaliza de etanol-éter.

p.f.: 135-5° C.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{17}N_2Br$

Hallado: C: 60,49 % H: 5,12 % N: 8,63 %

Teórico: C: 60,56 % H: 5,36 % N: 8,23 %

Espectro IR: 3450  $cm^{-1}$  (f) tensión H-H, 2703  $cm^{-1}$  (c) y 2570  $cm^{-1}$  (c) tensión  $^{+}NH_2$ , 1565  $cm^{-1}$  (f) flexión  $^{+}NH_2$ , 714  $cm^{-1}$  (c) y 697  $cm^{-1}$  (c) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 35 a

Picrato: Sólido rojo. Recristaliza de etanol. p.f.: 144° C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{19}N_5O_7$

Hallado: C: 56,55 % H: 3,86 % N: 14,31 %

Teórico: C: 56,77 % H: 4,03 % N: 15,05 %

Espectro IR: 3400  $cm^{-1}$  (f) tensión H-H, 1550  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1350  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1258  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 745  $cm^{-1}$  (f) y 696  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 35 b

36.- 1-metil-3-(metilaminometil)-indol: A partir de 1,1 gr. (0,0064 mol) de 1-metil-3-(metiliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 1 hora. Líquido incoloro. p.e.: 109-111° C a 0,025 mm Hg.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,278

Análisis calculado para  $C_{11}H_{14}N_2$

Hallado: C: 69,94 % H: 7,46 % N: 14,69 %

Teórico: C: 75,85 % H: 8,05 % N: 16,09 %

Espectro IR: 3280  $cm^{-1}$  (f) tensión H-H, 1320  $cm^{-1}$  (f) tensión

C-H,  $1478\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $1370\text{ cm}^{-1}$  (f) flexión C-H de  $\text{CH}_3$  anticivétrica y simétrica.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla V nº 36 c

Hidrobromuro: Sólido blanco. Rendimiento 84,5 %. Recristaliza de acetonitrilo. p.f.:  $162^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Br}$

Hallado: C: 52,00 % H: 6,00 % N: 11,02 %

Teórico: C: 51,76 % H: 5,88 % N: 10,98 %

Espectro IR:  $2710\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $2500\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^+\text{NH}_2$ ,  $1524\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión  $^+\text{NH}_2$ ,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 36 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de etanol. p.f.:  $149^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$

Hallado: C: 50,91 % H: 4,43 % N: 17,42 %

Teórico: C: 50,62 % H: 4,21 % N: 17,37 %

Espectro IR:  $1524\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1352\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1266\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $742\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración C-N

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 36 b

37.- 1-metil-3-(etilaminometil)-indol: A partir de 1,86 gr. (9,01 mol) de 1-metil-3-(etilaminometil)-indol. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/etanol 3:1, Rf: 0,02

Hidrobromuro: Se prepara con una solución de HBr en benceno. Sólido rosa. Recristaliza de etanol-éter. Sólido blanco. p.f.:  $135^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Br}$

Hallado: C: 53,72 % H: 6,35 % N: 10,49 %

Teórico: C: 53,53 % H: 6,32 % N: 10,40 %

Espectro IR:  $2710\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $2500\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^+\text{NH}_2$ ,  $1550\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión  $^+\text{NH}_2$ ,  $1318\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 37 a

Picrato: Sólido amarillo. Peso 3,8 gr. Rendimiento 91 %. Recristalina de etanol. p.f.:  $142^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$

Hallado: C: 51,75 % H: 4,33 % N: 16,39 %

Teórico: C: 52,04 % H: 4,09 % N: 16,36 %

Espectro IR: 1540  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1350  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1250  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 37 b

38.- 1-metil-3-(isopropilaminometil)-indol: A partir de 1,95 gr. (0,01 mol) de 1-metil-3-(isopropiliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 2 horas.

Cromatografía: Cloróformo/metanol 3:1, Rf: 0,4

Hidrobromuro: Sólido blanco-amarillento. Peso 1,77 gr. Rendimiento 63,6 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 153-4° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}$

Hallado: C: 54,99 % H: 6,63 % N: 10,11 %

Teórico: C: 55,12 % H: 5,71 % N: 9,93 %

Espectro IR: 2740  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 2500  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión  $^+\text{NH}_2$ , 1565  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión  $^+\text{NH}_2$ , 1315  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-N

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 38 a

Picrato: Sólido rojo. Recristaliza de etanol. p.f.: 149° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$

Hallado: C: 51,79 % H: 4,90 % N: 15,73 %

Teórico: C: 51,73 % H: 4,76 % N: 15,97 %

Espectro IR: 1542  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1352  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1255  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 38 b

39.- 1-metil-3-(bencilaminometil)-indol: A partir de 2,44 gr. (0,01 mol) de 1-metil-3-(benciliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 2 horas.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 3:1, Rf: 0,70

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 2,45 gr. Rendimiento 75 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 153° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}$

Hallado: C: 61,32 % H: 5,69 % N: 8,37 %

Teórico: C: 61,63 % H: 5,74 % N: 8,45 %

Espectro IR: 2710  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 2565  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $^+\text{NH}_2$ , 1565

$\text{cm}^{-1}$  (m) flexión  $^+\text{NH}_2$ ,  $1322 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $750 \text{ cm}^{-1}$  (f) y  $695 \text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 39 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de etanol. p.f.:  $138^\circ \text{C}$

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$

Hallado: C: 57,24 % H: 4,39 % N: 14,64 %

Teórico: C: 57,61 % H: 4,41 % N: 14,60 %

Espectro IR:  $1550 \text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1350 \text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1335 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1265 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $747 \text{ cm}^{-1}$  (f) y  $697 \text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 39 b

40.- 1-bencil-3-(metilaminometil)-indol: A partir de 1,24 gr. (0,005 mol) de 1-bencil-3-(metiliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 30 minutos.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,31

Hidrobromuro: Sólido rosado. Peso 1,2 gr. Rendimiento 72,7 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.:  $181^\circ \text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}$

Hallado: C: 61,91 % H: 5,76 % N: 8,22 %

Teórico: C: 61,63 % H: 5,74 % N: 8,45 %

Espectro IR:  $2710 \text{ cm}^{-1}$  (m) y  $2410 \text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^+\text{NH}_2$ ,  $1590 \text{ cm}^{-1}$  (n) flexión  $^+\text{NH}_2$ ,  $1332 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $746 \text{ cm}^{-1}$  (f) y  $705 \text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 40 a

Picrato: Sólido amarillo-verdoso. Recristaliza de etanol. p.f.:  $151-2^\circ \text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$

Hallado: C: 57,83 % H: 4,49 % N: 14,44 %

Teórico: C: 57,62 % H: 4,38 % N: 14,61 %

Espectro IR:  $1565 \text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1360 \text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1267 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $742 \text{ cm}^{-1}$  (f) y  $710 \text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 40 b

41.- 1-bencil-3-(etilaminometil)-indol: A partir de 1,31 gr. (0,005 mol) de 1-bencil-3-(etiliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 90 minutos.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,58

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 1,21 gr. Rendimiento 70 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 180° C.

Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}N_2Br$

Hallado: C: 62,86 % H: 6,04 % N: 8,12 %

Teórico: C: 62,60 % H: 6,08 % N: 8,11 %

Espectro IR: 2700  $cm^{-1}$  (m) y 2440  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1590  $cm^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$ , 1335  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 735  $cm^{-1}$  (f) y 705  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 41 a

Picrato: Sólido amarillo-rojo. Recristaliza de etanol. p.f.: 134-5° C.

Análisis calculado para  $C_{24}H_{23}N_5O_7$

Hallado: C: 58,70 % H: 4,74 % N: 14,17 %

Teórico: C: 58,41 % H: 4,66 % N: 14,19 %

Espectro IR: 1550  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1355  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1250  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 746  $cm^{-1}$  (f) y 700  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 41 b

42.- 1-bencil-3-(isopropilaminometil)-indol: A partir de 1,38 gr. (0,005 mol) de 1-bencil-3-(isopropilaminometil)-indol. Tiempo de reacción 6 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,61

Hidrobromuro: Sólido rosa. Peso 0,7 gr. Rendimiento 40 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 164-5° C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{23}N_2Br$

Hallado: C: 63,67 % H: 6,52 % N: 7,86 %

Teórico: C: 63,50 % H: 6,40 % N: 7,79 %

Espectro IR: 2740  $cm^{-1}$  (m) y 2410  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1545  $cm^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$ , 1332  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 746  $cm^{-1}$  (f) y 700  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.



Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 42 a

43.- 1-bencil-3-(bencilaminometil)-indol: A partir de 0,81 gr. (0,0025 mol) de 1-bencil-3-(benciliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 90 minutos.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 3:1, Rf: 0,61

Hidrobromuro: Sólido rosa. Peso 0,7 gr. Rendimiento 70 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 145-6° C.

Análisis calculado para  $C_{23}H_{23}N_2Br$

Hallado: C: 67,69 % H: 5,60 % N: 6,65 %

Teórico: C: 67,81 % H: 5,65 % N: 6,87 %

Espectro IR: 2710  $cm^{-1}$  (m) y 2400  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1555  $cm^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$ , 1332  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 747  $cm^{-1}$  (f) y 702  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 43 a

44.- 5-metoxi-3-(metilaminometil)-indol: A partir de 1,225 gr. (0,007 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 14 ml. de solución de metilamina al 40 %. Sin aislar la azometina se reduce con 0,26 gr. (0,007 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reacción 2 horas. Sólido marrón amarillento. Recristaliza de benceno. Peso 1,2 gr. Rendimiento 90 %. p.f.: 110-1° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,08

Análisis calculado para  $C_{11}H_{14}N_2O$

Hallado: C: 69,50 % H: 7,41 % N: 14,58 %

Teórico: C: 69,47 % H: 7,36 % N: 14,73 %

Espectro IR: 3290  $cm^{-1}$  (m) tensión N-H, 1335  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 1242  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 1615  $cm^{-1}$  (m) flexión N-H.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla V nº 44 c

Picrato: Sólido rojo-ladrillo. Recristaliza de etanol. p.f.: 185° C.

Análisis calculado para  $C_{17}H_{17}N_5O_8$

Hallado: C: 48,88 % H: 4,21 % N: 16,83 %

Teórico: C: 48,69 % H: 4,08 % N: 16,70 %

Espectro IR: 3340  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 1565  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1353  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1315  $cm^{-1}$

(f) tensión C-N,  $1235\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 44 b

45.- 5-metoxi-3-(etilaminometil)-indol: A partir de 1,4 gr. (0,008 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 5,1 ml. de solución de etilamina al 70 %, y posterior reducción con 0,3 gr. (0,008 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,19

Hidrobromuro: Sólido rosa. Peso 1,35 gr. Rendimiento 81 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.:  $156-7^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OBr}$

Hallado: C: 50,41 % H: 5,82 % N: 10,10 % Br: 28,05 %

Teórico: C: 50,52 % H: 5,96 % N: 9,82 % Br: 28,07 %

Espectro IR:  $3250\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $2705\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $2480\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}\text{NH}_2$ ,  $1618\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión N-H,  $1585\text{ cm}^{-1}$  (f) flexión  $^{+}\text{NH}_2$ ,  $1250\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 45 a

Picrato: Sólido marrón oscuro. Recristaliza de etanol. p.f.:  $80-1^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_8$

Hallado: C: 49,58 % H: 4,48 % N: 16,08 %

Teórico: C: 49,88 % H: 4,41 % N: 16,16 %

Espectro IR:  $3380\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $1613\text{ cm}^{-1}$  (f) flexión N-H,  $1560\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1356\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1258\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 45 b

46.- 5-metoxi-3-(isopropilaminometil)-indol: A partir de 0,87 gr. (0,005 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 4,5 ml. de isopropilamina y posterior reducción sin aislar la azometina con 0,19 gr. (0,005 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,1

Hidrobromuro: Sólido marrón higroscópico, que deja de serlo por recristalización de isopropanol-éter isopropílico. Peso 0,8 gr. Rendimiento 53,5 %. p.f.:  $148-9^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OBr}$

Hallado: C: 52,46 % H: 6,53 % N: 9,25 % Br: 26,89 %

Teórico: C: 56,12 % H: 6,39 % N: 9,35 % Br: 26,73 %

Espectro IR: 3230  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión N-H, 2710  $\text{cm}^{-1}$  (m) y 2550  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}\text{NH}_2$ , 1618  $\text{cm}^{-1}$  (m) flexión N-H, 1588  $\text{cm}^{-1}$  (m) flexión  $^{+}\text{NH}_2$ , 1252  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 46 a

Picrato: Sólido amarillo sucio. Recristaliza de etanol. p.f.: 144-5° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_8$

Hallado: C: 50,77 % H: 4,58 % N: 15,67 %

Teórico: C: 51,00 % H: 4,73 % N: 15,65 %

Espectro IR: 3420  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión N-H, 1612  $\text{cm}^{-1}$  (f) flexión N-H, 1565  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1352  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1325  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-N, 1251  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 46 b

47 .- 5-metoxi-3-(bencilaminometil)-indol: A partir de 0,87 gr. (0,005 mol) de 5-metoxi-indol-3-aldehído y 15 ml. de bencil amina anhidra; sin aislar la azometina, reducción con 0,19 gr. (0,005 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,28

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 0,86 gr. Rendimiento 50 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 136-7° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{OBr}$

Hallado: C: 58,74 % H: 5,51 % N: 8,12 % Br: 23,01 %

Teórico: C: 58,78 % H: 5,47 % N: 8,06 % Br: 23,05 %

Espectro IR: 3250  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión N-H, 1628  $\text{cm}^{-1}$  (m) flexión N-H, 1585  $\text{cm}^{-1}$  (f) flexión  $^{+}\text{NH}_2$ , 1316  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-N, 1248  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O, 747  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 702  $\text{cm}^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 47 a

Picrato: Agujas naranjas. Recristaliza de etanol. p.f.: 171-172° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_8$

Hallado: C: 56,00 % H: 4,56 % N: 14,24 %

Teórico: C: 55,75 % H: 4,24 % N: 14,14 %

Espectro IR: 3410  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión N-H, 1610  $\text{cm}^{-1}$  (f) flexión N-H, 1562  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1355  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1325  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-N, 1256  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O, 743  $\text{cm}^{-1}$  (m) y 699  $\text{cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV n° 47 b

48.- 1-metil-5-metoxi-3-(metilaminometil)-indol: A partir de 0,3 gr. (0,00148 mol) de 1-metil-5-metoxi-3-(metiliminometil)-indol. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,16

Hidrobromuro: Sólido blanco sucio. Peso 0,4 gr. Rendimiento 94 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 167-8° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OBr}$

Hallado: C: 50,73 % H: 5,99 % N: 9,67 % Br: 28,00 %

Teórico: C: 50,52 % H: 5,96 % N: 9,82 % Br: 28,07 %

Espectro IR: 1583  $\text{cm}^{-1}$  (f) flexión  $^+\text{NH}_2$ , 1250  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III n° 48 a

Picrato: Sólido rojo. Recristaliza de etanol. p.f.: 153-4° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_8$

Hallado: C: 50,06 % H: 4,64 % N: 15,89 %

Teórico: C: 49,88 % H: 4,41 % N: 16,16 %

Espectro IR: 1570  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1351  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1330  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-N, 1275  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV n° 48 b

49.- 1-metil-5-metoxi-3-(etilaminometil)-indol: A partir de 0,94 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído, 3,2 ml. de solución acuosa de etilamina al 70 % y posterior reducción con 0,19 gr. (0,005 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,32

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 0,85 gr. Rendimiento 63 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 160-1° C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{19}N_2OBr$

Hallado: C: 52,31 % H: 6,12 % N: 9,18 % Br: 26,87 %

Teórico: C: 52,17 % H: 6,37 % N: 9,36 % Br: 26,75 %

Espectro IR:  $2700\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $2515\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ ,  $1575\text{ cm}^{-1}$  (f) flexión  $^{+}NH_2$ ,  $1221\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 49 a

Picrato: Sólido amarillo-marrón. Recristaliza de isopropanol. p.f.:  $142-3^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $C_{19}H_{21}N_5O_8$

Hallado: C: 51,30 % H: 5,01 % N: 15,65 %

Teórico: C: 51,00 % H: 4,73 % N: 15,65 %

Espectro IR:  $1570\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1355\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1328\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1265\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 49 b

50.- 1-metil-5-metoxi-3-(isopropilaminometil)-indol:

A partir de 0,94 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído, 4 ml. de isopropilamina y posterior reducción con 0,19 gr. (0,005 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,53

Hidrobromuro: Sólido marrón. Peso 1,16 gr. Rendimiento 73,4 %. Recristaliza de acetónitrilo-éter. p.f.:  $151-2^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $C_{14}H_{21}N_2OBr$

Hallado: C: 54,00 % H: 6,87 % N: 8,63 % Br: 25,61 %

Teórico: C: 53,67 % H: 6,70 % N: 8,94 % Br: 25,55 %

Espectro IR:  $2700\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $2515\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ ,  $1575\text{ cm}^{-1}$  (f) flexión  $^{+}NH_2$ ,  $1228\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 50 a

Picrato: Agujas amarillas. Recristaliza de etanol. p.f.:  $144-145^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $C_{20}H_{23}N_5O_8$

Hallado: C: 51,94 % H: 4,99 % N: 15,07 %

Teórico: C: 52,05 % H: 5,02 % N: 15,17 %

Espectro IR:  $1558\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1355$

$\text{cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1325 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1268 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 50 b

51.- 1-metil-5-metoxi-3-(bencilaminometil)-indol: A partir de 0,94 gr. (0,005 mol) de 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído, 1 ml. de bencilamina y, sin aislar la azometina, posterior reducción con 0,19 gr. (0,005 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 2 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,56

Hidrobromuro: Sólido marrón claro. Peso 1,36 gr. Rendimiento 63 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.:  $149-50^{\circ} \text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OBr}$

Hallado: C: 60,02 % H: 5,94 % N: 8,02 % Br: 22,51 %

Teórico: C: 59,83 % H: 5,81 % N: 7,75 % Br: 22,16 %

Espectro IR:  $2670 \text{ cm}^{-1}$  (m) y  $2425 \text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}\text{NH}_2$ ,  $1572 \text{ cm}^{-1}$  (m) flexión  $^{+}\text{NH}_2$ ,  $1228 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 51 a

Picrato: Sólido rojo. Recristaliza de etanol. p.f.:  $176-7^{\circ} \text{C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_8$

Hallado: C: 56,50 % H: 4,80 % N: 13,76 %

Teórico: C: 56,58 % H: 4,55 % N: 13,74 %

Espectro IR:  $1562 \text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1352 \text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1325 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1252 \text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $742 \text{ cm}^{-1}$  (m) y  $710 \text{ cm}^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 51 b

52.- 5-benciloxi-3-(metilaminometil)-indol: A partir de 5-benciloxi-3-(metiliminometilen)-indol. Tiempo de reducción 15 minutos. El producto de reducción no es totalmente soluble en éter.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, da cuatro señales importantes: Rf 0,2 y 0,33 del producto de partida y Rf: 0,06 y 0,13 que se forma en la reducción.

Hidrobromuro: Sólido marrón claro muy higroscópico, que deja de serlo después de dos recristalizaciones de acetonitrilo e isopropanol-éter. Rendimiento muy bajo. p.f.:  $164-5^{\circ} \text{C}$ .

Análisis calculado para  $C_{17}H_{19}N_2OBr$

Hallado: C: 59,03 % H: 5,70 % N: 7,95 % Br: 23,35 %

Teórico: C: 58,78 % H: 5,51 % N: 8,06 % Br: 23,00 %

Espectro IR:  $3280\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $2765\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $2530\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ ,  $1620\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión N-H,  $1585\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$ ,  $1238\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $747\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $697\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 52 a

53.- 5-benciloxi-3-(etilaminometil)-indol: A partir de 0,55 gr. (0,002 mol) de 5-benciloxi-3-(etilaminometil)-indol. Tiempo de reacción 30 minutos.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,12

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 0,47 gr. Rendimiento 65 %.

Recristaliza de etanol-éter. p.f.:  $172-3^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}N_2OBr$

Hallado: C: 59,91 % H: 5,84 % N: 7,78 % Br: 22,37 %

Teórico: C: 59,83 % H: 5,81 % N: 7,75 % Br: 22,16 %

Espectro IR:  $3270\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $2705\text{ cm}^{-1}$  (m) y  $2480\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ ,  $1620\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión N-H,  $1588\text{ cm}^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$ ,  $1220\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $758\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $695\text{ cm}^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 53 a

Picrato: Sólido amarillo-marrón. Recristaliza de etanol. p.f.:  $108-9^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $C_{24}H_{23}N_5O_8$

Hallado: C: 56,85 % H: 4,54 % N: 13,54 %

Teórico: C: 56,69 % H: 4,51 % N: 13,75 %

Espectro IR:  $3430\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $1620\text{ cm}^{-1}$  (f) flexión N-H,  $1539\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1353\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1265\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $740\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $699\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 53 b

54.- 5-benciloxi-3-(isopropilaminometil)-indol: A partir de 1,88 gr. (0,0075 mol) de 5-benciloxi-indol-3-aldehído, 4 ml.

de isopropilamina anhidra y posterior reducción con 0,29 gr. (0,0075 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 15 minutos.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,2

Hidrobromuro: Sólido color salmón. Peso 2,13 gr. Rendimiento 75,7 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 161-2° C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{23}N_2OBr$

Hallado: C: 61,01 % H: 6,40 % N: 7,29 % Br: 21,57 %

Teórico: C: 60,80 % H: 6,13 % N: 7,46 % Br: 21,33 %

Espectro IR: 3228  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 2705  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1620  $cm^{-1}$  (m) flexión N-H, 1582  $cm^{-1}$  (f) flexión  $^{+}NH_2$ , 1222  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 750  $cm^{-1}$  (f) y 705  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 54 a

Picrato: Sólido naranja. Recristaliza de etanol-agua. p.f.: 137-8° C.

Análisis calculado para  $C_{25}H_{25}N_5O_8$

Hallado: C: 57,56 % H: 4,90 % N: 13,58 %

Teórico: C: 57,36 % H: 4,78 % N: 13,38 %

Espectro IR: 3430  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 1615  $cm^{-1}$  (f) flexión N-H, 1528  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1352  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1312  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1262  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 747  $cm^{-1}$  (f) y 696  $cm^{-1}$  (m) ancha monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 54 b

55.- 5-benciloxi-3-(bencilaminometil)-indol: A partir de 0,48 gr. (0,0015 mol) de 5-benciloxi-3-(benciliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 3 horas. Sólido blanco. Peso 0,4 gr. Rendimiento 78 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 104-5° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,28

Análisis calculado para  $C_{23}H_{22}N_2O$

Hallado: C: 80,74 % H: 6,19 % N: 7,98 %

Teórico: C: 80,70 % H: 6,43 % N: 8,18 %

Espectro IR: 3130  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H asociada, 1219  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 743  $cm^{-1}$  (f) y 695  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla V nº 55 c



Hidrobromuro: Sólido blanco. Recristaliza de etanol-éter.

p.f.: 150° C.

Análisis calculado para  $C_{23}H_{23}N_2OBr$

Hallado: C: 64,94 % H: 5,38 % N: 6,41 % Br: 18,73 %

Teórico: C: 65,24 % H: 5,43 % N: 6,61 % Br: 18,91 %

Espectro IR: 3290  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 2635  $cm^{-1}$  (m) y 2600  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1625  $cm^{-1}$  (m) flexión N-H, 1590  $cm^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$ , 1249  $cm^{-1}$  (m) tensión C-O, 744  $cm^{-1}$  (f) y 696  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 55 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de etanol. p.f.: 177-8°

C.

Análisis calculado para  $C_{29}H_{25}N_5O_8$

Hallado: C: 61,18 % H: 4,41 % N: 11,99 %

Teórico: C: 60,94 % H: 4,37 % N: 12,25 %

Espectro IR: 3390  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 1610  $cm^{-1}$  (f) flexión N-H, 1539  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1353  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1325  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1250  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 746  $cm^{-1}$  (f) y 696  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 55 b

56.- 1-metil-5-benciloxi-3-(metilaminometil)-indol:

A partir de 1,62 gr. (0,0058 mol) de 1-metil-5-benciloxi-3-(metilimino-metilen)-indol. Tiempo de reacción 30 minutos.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,16

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 1,68 gr. Rendimiento 80 %.

Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 180-1° C.

Análisis calculado para  $C_{18}H_{21}N_2OBr$

Hallado: C: 60,06 % H: 6,02 % N: 8,03 % Br: 22,41 %

Teórico: C: 59,83 % H: 5,81 % N: 7,75 % Br: 22,41 %

Espectro IR: 2744  $cm^{-1}$  (f) y 2390  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1583  $cm^{-1}$  (m) flexión  $^{+}NH_2$ , 1222  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 736  $cm^{-1}$  (f) y 694  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 56 a

Picrato: Sólido amarillo canario. Recristaliza de etanol.

p.f.: 159-60° C.

Análisis calculado para  $C_{24}H_{23}N_5O_8$

Hallado: C: 56,78 % H: 4,79 % N: 13,60 %

Teórico: C: 56,58 % H: 4,55 % N: 13,74 %

Espectro IR: 1540  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1367  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1328  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1280  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 742  $cm^{-1}$  (m) y 693  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 56 b

57.- 1-metil-5-benciloxi-3-(etilaminometil)-indol:

A partir de 1,06 gr. (0,004 mol) de 1-metil-5-benciloxi-3-(etilaminometil)-indol, 16 ml. de solución acuosa de etilamina al 70 % y, sin aislar la azometina, posterior reducción con 0,15 gr. (0,004 mol) de borohidruro sódico. Tiempo de reducción 45 minutos.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,43

Hidrobromuro: Sólido rosa. Peso 1,74 gr. Rendimiento 50 %.

Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 153-4° C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{23}N_2OBr$

Hallado: C: 61,05 % H: 6,19 % N: 7,24 % Br: 21,94 %

Teórico: C: 60,80 % H: 6,08 % N: 7,46 % Br: 21,33 %

Espectro IR: 2700  $cm^{-1}$  (f) y 2550  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1583  $cm^{-1}$  (f) flexión  $^{+}NH_2$ , 1228  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 725  $cm^{-1}$  (f) y 692  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 57 a

Picrato: Sólido rojo amarillo. Recristaliza de etanol. p.f.: 147-8° C.

Análisis calculado para  $C_{25}H_{25}N_5O_8$

Hallado: C: 57,57 % H: 4,83 % N: 13,45 %

Teórico: C: 57,36 % H: 4,81 % N: 13,37 %

Espectro IR: 1562  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1360  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1332  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1262  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 745  $cm^{-1}$  (m) y 700  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 57 b

58.- 1-metil-5-benciloxi-3-(isopropilaminometil)-indol: A partir de 1,062 gr. (0,003 mol) de 1-metil-5-benciloxi-3-(isopropiliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 3 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,68

Hidrobromuro: Sólido marrón. Peso 1,1 gr. Rendimiento 90 %.

Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 157-8° C.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{25}N_2OBr$

Hallado: C: 61,47 % H: 6,27 % N: 7,30 % Br: 20,34 %

Teórico: C: 61,69 % H: 6,42 % N: 7,19 % Br: 20,56 %

Espectro IR: 2705  $cm^{-1}$  (f) y 2565  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1585  $cm^{-1}$  (f) flexión  $^{+}NH_2$ , 1222  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 728  $cm^{-1}$  (f) y 700  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 58 a

Picrato: Sólido rojo. Recristaliza de etanol. p.f.: 136-7° C.

Análisis calculado para  $C_{26}H_{27}N_5O_8$

Hallado: C: 58,37 % H: 5,12 % N: 13,22 %

Teórico: C: 58,10 % H: 5,02 % N: 13,03 %

Espectro IR: 1560  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1352  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1325  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1255  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 746  $cm^{-1}$  (f) y 700  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 58 b

59.- 1-metil-5-benciloxi-3-(bencilaminometil)-indol: A partir de 0,531 gr. (0,0015 mol) de 1-metil-5-benciloxi-3-(benciliminometilen)-indol. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,64

Hidrobromuro: Sólido marrón. Peso 0,55 gr. Rendimiento 85,6 %.

Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 188-9° C.

Análisis calculado para  $C_{24}H_{25}N_2OBr$

Hallado: C: 66,17 % H: 5,83 % N: 6,76 % Br: 18,59 %

Teórico: C: 65,90 % H: 5,72 % N: 6,40 % Br: 18,30 %

Espectro IR: 2780  $cm^{-1}$  (f) y 2570  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH_2$ , 1282  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1212  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 746  $cm^{-1}$  (f) y 698  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla III nº 59 a

Picrato: Sólido amarillo canario. Recristaliza de etanol. p.f.: 125-6° C.

Análisis calculado para  $C_{30}H_{27}N_5O_8$

Hallado: C: 61,77 % H: 4,70 % N: 12,04 %

Teórico: C: 61,53 % H: 4,61 % N: 11,96 %

Espectro IR: 1564  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1361  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1334  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1265  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 750  $cm^{-1}$  (m) y 695  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IV nº 59 b

#### 5.- PREPARACION DE AMINAS TERCIARIAS

Se han preparado por el siguiente procedimiento general:

Se suspenden m moles de hidrobromuro de la amina secundaria en benceno seco. Se añaden (2m + 20 % de exceso) moles de tercbutilamina y se agita durante 15 minutos. A continuación se filtra y a la solución clara se le añaden (m + 20 % de exceso) moles de bromuro de propargilo. La reacción se sigue por cromatografía en capa fina. Los tiempos de reacción varían mucho ( desde media hora a tres días ). Según transcurre la reacción se aprecia la formación de un sólido en forma de agujas transparentes, que posteriormente se caracterizó como hidrobromuro de tercbutilamina. Cuando la reacción se da por terminada, se filtra, se evapora el disolvente y el producto se siembra en una placa de cromatografía en capa preparativa. Una vez desarrollada la placa, el producto se extrae con el disolvente apropiado, se evapora el disolvente y el residuo se disuelve en éter para preparar el hidrobromuro o hidrocloreuro. En los casos en que se pudo cristalizar la amina terciaria, ésta se recristaliza de benceno-éter de petróleo.

Si se parte de la amina secundaria, la preparación es la misma, únicamente la cantidad de tercbutilamina es la mitad.

60.- 3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol:

( 66 ). A partir de 0,6 gr. (0,0025 mol) de hidrobromuro de 3-(metilaminometil)-indol, 0,75 ml. de tercbutilamina y 0,25 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,4

Hidrocloreuro: Muy higroscópico. Recristaliza de acetonitrilo-éter. Sólido blanco. p.f.: 128-9° C.

Análisis calculado para  $C_{13}H_{15}N_2Cl$

Hallado: C: 66,30 % H: 6,51 % N: 11,99 %

Teórico: C: 66,55 % H: 6,39 % N: 11,94 %

Espectro IR: 3230  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H y tensión  $C\equiv C-H$ , 2470  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2123  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1350  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 60 a

Picrato: Sólido amarillo rojizo. Recristaliza de etanol. p.f.: 134-5° C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{17}N_5O_7$

Hallado: C: 53,11 % H: 3,77 % N: 16,55 %

Teórico: C: 53,39 % H: 3,98 % N: 16,39 %

Espectro IR: 3340  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 3230  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2540  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2130  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1565  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1352  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1332  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1250  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 60 b

61.- 3-(N-etil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A

a partir de 1,275 gr. (0,005 mol) de hidrobromuro de 3-(etilaminometil)-indol, 1,3 ml. de tercbutilamina y 0,47 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 5 horas. Sólido marrón claro. Peso 0,45 gr. Rendimiento 45 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 97-8° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,56

Análisis calculado para  $C_{14}H_{16}N_2$

Hallado: C: 79,00 % H: 7,65 % N: 13,04 %

Teórico: C: 79,24 % H: 7,54 % N: 13,20 %

Espectro IR: 3280  $cm^{-1}$  (m) tensión  $C\equiv C-H$ , 3080  $cm^{-1}$  (m) tensión N-H asociado, 1335  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IX nº 61 c

Hidrobromuro: Sólido blanco. Recristaliza de acetonitrilo-éter.  
p.f.: 129-30° C.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{17}N_2Br$

Hallado: C: 57,47 % H: 5,90 % N: 9,80 %

Teórico: C: 57,33 % H: 5,80 % N: 9,55 %

Espectro IR: 3230  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H y tensión C≡C-H, 2565  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2127  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1335  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 61 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de isopropanol. p.f.: 124-5° C.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{19}N_5O_7$

Hallado: C: 54,48 % H: 4,49 % N: 15,58 %

Teórico: C: 54,42 % H: 4,33 % N: 15,86 %

Espectro IR: 3360  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 3230  $cm^{-1}$  (f) tensión C≡C-H, 2535  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2120  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1560  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1350  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1330  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1250  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 61 b

62.- 3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol:

A partir de 0,317 gr. (0,001 mol) de hidrobromuro de 3-(isopropilamino-metil)-indol, 0,25 ml. de tercbutilamina y 0,1 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 10 horas. Sólido marrón claro. Peso: 0,12 gr. Rendimiento 45,1 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 101-102° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,62

Análisis calculado para  $C_{15}H_{18}N_2$

Hallado: C: 79,92 % H: 8,23 % N: 12,43 %

Teórico: C: 79,64 % H: 7,96 % N: 12,38 %

Espectro IR: 3280  $cm^{-1}$  (f) tensión C≡C-H, 3115  $cm^{-1}$  (f) ancha tensión  $^{+}N-H$  asociado, 1342 (m) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IX nº 62 c

Hidrobromuro: Sólido blanco. Higroscópico. Rendimiento 65 %.

Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 127-8° C.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{19}N_2Br$

Hallado: C: 58,78 % H: 6,49 % N: 9,21 %

Teórico: C: 58,63 % H: 6,18 % N: 9,12 %

Espectro IR: 3280  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 3178  $cm^{-1}$  (f) tensión C≡C-H, 2600  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2120  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1335  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 62 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de etanol. p.f.: 120-1° C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{21}N_5O_7$

Hallado: C: 55,24 % H: 4,59 % N: 15,52 %

Teórico: C: 55,28 % H: 4,61 % N: 15,38 %

Espectro IR: 3333  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 3230  $cm^{-1}$  (f) tensión C≡C-H, 2565  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH$ , 2123  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1550  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1355  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1335  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1254  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 62 b

63.- 3-(N-bencil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol:

A partir de 1,18 gr. (0,005 mol) de 3-(bencilaminometil)-indol, 0,65 ml. de tercbutilamina y 0,47 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 66 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,65

Hidrobromuro: Sólido blanco-rosado. Peso 0,92 gr. Rendimiento 52 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 113-4° C.

Análisis calculado para  $C_{19}H_{19}N_2Br$

Hallado: C: 64,04 % H: 5,41 % N: 8,14 %

Teórico: C: 64,22 % H: 5,35 % N: 7,88 %

Espectro IR: 3180  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H y tensión C≡C-H, 2500  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2109  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1342  $cm^{-1}$  (f). tensión C-N, 755  $cm^{-1}$  (f) y 695  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 63 a

Picrato: Sólido naranja. Recristaliza de etanol. p.f.: 125-6° C.

Análisis calculado para  $C_{25}H_{21}N_5O_7$

Hallado: C: 59,80 % H: 4,19 % N: 14,20 %

Teórico: C: 59,64 % H: 4,17 % N: 13,91 %

Espectro IR:  $3333\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión N-H,  $3280\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ ,  $2600\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^+NH$ ,  $2120\text{ cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ ,  $1562\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica,  $1358\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N,  $1250\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-O,  $750\text{ cm}^{-1}$  (f) y  $695\text{ cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 63 b

64.- 1-metil-3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 1 gr. (0,00391 mol) de hidrobromuro de 1-metil-3-(metilaminometil)-indol, 1 ml. de tercbutilamina y 0,35 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 1 hora. Sólido blanco de peso 0,6 gr. Rendimiento 72 %. p.f.:  $56-7^{\circ}\text{ C}$ .

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 20:1, Rf: 0,7

Análisis calculado para  $C_{14}H_{16}N_2$

Hallado: C: 79,34 % H: 7,38 % N: 12,97 %

Teórico: C: 79,24 % H: 7,54 % N: 13,20 %

Espectro IR:  $3226\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ ,  $2092\text{ cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ ,  $1345\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IX nº 64 c

Hidrobromuro: Sólido blanco. Higroscópico. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.:  $130-1^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $C_{14}H_{17}N_2Br$

Hallado: C: 57,53 % H: 5,92 % N: 9,70 %

Teórico: C: 57,33 % H: 5,80 % N: 9,55 %

Espectro IR:  $3210\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ ,  $2530\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^+NH$ ,  $2120\text{ cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ ,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 64 a

Picrato: Sólido amarillo-rojizo. Recristaliza de etanol. p.f.:  $122-3^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $C_{20}H_{19}N_5O_7$

Hallado: C: 54,48 % H: 4,51 % N: 16,14 %

Teórico: C: 54,42 % H: 4,30 % N: 15,87 %



Espectro IR:  $3280\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  $2670\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ ,  $2130\text{ cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $1565\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  antisimétrica,  $1360\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  simétrica,  $1335\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{H}$ ,  $1258\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{O}$ .

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 64 b

65.- 1-metil-3-(N-etil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 1 gr. (0,0037 mol) de hidrobromuro de 1-metil-3-(etilaminometil)-indol, 1 ml. de tercbutilamina y 0,35 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 20 horas.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 15:1, Rf: 0,68

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 0,7 gr. Rendimiento 62 %.

Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.:  $140-1^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Br}$

Hallado: C: 58,92 % H: 6,36 % N: 9,14 %

Teórico: C: 58,63 % H: 6,18 % N: 9,12 %

Espectro IR:  $3190\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  $2620\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ ,  $2130\text{ cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{N}$ .

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 65 a

Picrato: Sólido amarillo rojizo. Recristaliza de N,N,dimetilformamida-etanol frío. p.f.:  $125-6^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7$

Hallado: C: 55,45 % H: 4,65 % N: 15,10 %

Teórico: C: 55,38 % H: 4,62 % N: 15,38 %

Espectro IR:  $3230\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  $2500\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ ,  $2090\text{ cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $1550\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  antisimétrica,  $1349\text{ cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  simétrica,  $1325\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{N}$ ,  $1258\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{O}$ .

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 65 b

66.- 1-metil-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 1 gr. (0,00353 mol) de hidrobromuro de 1-metil-3-(isopropilaminometil)-indol, 0,9 ml. de tercbutilamina y 0,3 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 26 horas.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 15:1, Rf: 0,67

Hidrobromuro: Sólido rosa. Higroscópico. Peso 0,76 gr. Rendi-

nimiento 67,4 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 132-3° C.

Análisis calculado para  $C_{16}H_{21}N_2Br$

Hallado: C: 60,03 % H: 6,73 % N: 8,52 %

Teórico: C: 59,81 % H: 6,54 % N: 8,72 %

Espectro IR: 3190  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2570  $cm^{-1}$  (f) tensión  $+NH$ , 2125  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1335  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 66 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de etanol. p.f.: 111° C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{23}N_5O_7$

Hallado: C: 56,02 % H: 4,97 % N: 14,89 %

Teórico: C: 56,28 % H: 4,90 % N: 14,92 %

Espectro IR: 3270  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2670  $cm^{-1}$  (f) tensión  $+NH$ , 2130  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1550  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O antisimétrica, 1335  $cm^{-1}$  (f) vibración N-O simétrica, 1310  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1258  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 66 b

67.- 1-metil-3-(N-bencil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 2 gr. (0,006 mol) de hidrobromuro de 1-metil-3-(bencilaminometil)-indol, 0,84 ml. de tercbutilamina y 0,28 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 13 horas.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 15:1, Rf: 0,72

Hidrobromuro: Sólido blanco. Higroscópico. Peso 0,5 gr. Rendimiento 42 %. Recristaliza de metanol-éter. p.f.: 120° C.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{21}N_2Br$

Hallado: C: 64,98 % H: 5,69 % N: 7,44 %

Teórico: C: 65,04 % H: 5,69 % N: 7,58 %

Espectro IR: 3180  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2535  $cm^{-1}$  (f) tensión  $+NH$ , 2100  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1335  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 747  $cm^{-1}$  (f) y 702  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 67 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de N,N,dimetilformamida-etanol frío. p.f.: 127° C.

Análisis calculado para  $C_{26}H_{23}N_5O_7$

Hallado: C: 60,47 % H: 4,44 % N: 13,48 %

Teórico: C: 60,34 % H: 4,44 % N: 13,53 %

Espectro IR: 3230  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ , 2440  $\text{cm}^{-1}$  (m) tensión  $^{+}\text{NH}$ , 2120  $\text{cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ , 1565  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  antisimétrica, 1355  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  simétrica, 1330  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{N}$ , 1252  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{O}$ , 747  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 697  $\text{cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII n° 67 b

68.- 1-bencil-3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 1,65 gr. (0,0005 mol) de hidrobromuro de 1-bencil-3-(metilaminometil)-indol, 1,3 ml. de tercbutilamina y 0,46 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 20:1, Rf: 0,7

Hidrobromuro: Sólido blanco. Higroscópico. Peso 1,1 gr. Rendimiento 60 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 146-7° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Br}$

Hallado: C: 65,18 % H: 5,87 % N: 7,77 %

Teórico: C: 65,04 % H: 5,69 % N: 7,58 %

Espectro IR: 3250  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ , 2535  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ , 2130  $\text{cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ , 1332  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{N}$ , 750  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 690  $\text{cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI n° 68 a

Picrato: Sólido amarillo. Recristaliza de etanol. p.f.: 149-150° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_7$

Hallado: C: 60,24 % H: 4,47 % N: 13,46 %

Teórico: C: 60,34 % H: 4,44 % N: 13,53 %

Espectro IR: 3230  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ , 2570  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ , 2130  $\text{cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ , 1550  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  antisimétrica, 1350  $\text{cm}^{-1}$  (f) vibración  $\text{N}-\text{O}$  simétrica, 1318  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{N}$ , 1252  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}-\text{O}$ , 745  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 692  $\text{cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII n° 68 b

69.- 1-bencil-3-(N-etil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 1,72 gr. (0,005 mol) de hidrobromuro de 1-bencil-3-

(etilaminometil)-indol, 1,3 ml. de tercbutilamina y 0,47 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 6 horas.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 20:1, Rf: 0,72

Hidrobromuro: Sólido blanco. Peso 1,2 gr. Rendimiento 62,6 %.

Recrystaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 147-8° C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{23}N_2Br$

Hallado: C: 65,49 % H: 6,11 % N: 7,56 %

Teórico: C: 65,79 % H: 6,00 % N: 7,31 %

Espectro IR: 3180  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2500  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2120  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1325  $cm^{-1}$  (m) tensión  $C-N$ , 747  $cm^{-1}$  (f) y 705  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 69 a

Picrato: Sólido amarillo. Recrystaliza de N,N,dimetilformamida-metanol. p.f.: 111-2° C.

Análisis calculado para  $C_{27}H_{25}N_5O_7$

Hallado: C: 60,93 % H: 4,81 % N: 12,98 %

Teórico: C: 61,01 % H: 4,70 % N: 13,18 %

Espectro IR: 3280  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2515  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2130  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1335  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C-N$ , 743  $cm^{-1}$  (f) y 704  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VIII nº 69 b

70.- 1-bencil-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-amino-metil)-indol: A partir de 1,79 gr. (0,005 mol) de 1-bencil-3-(isopropilaminometil)-indol, 1,3 ml. de tercbutilamina y 0,47 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 22 horas.

Cromatografía: Acetonitrilo/trietilamina 20:1, Rf: 0,71

Hidrobromuro: Sólido blanco. Higroscópico. Peso 0,8 gr. Rendimiento 40 %. Recrystaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 129-30° C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{25}N_2Br$

Hallado: C: 66,34 % H: 6,56 % N: 7,16 %

Teórico: C: 66,49 % H: 6,29 % N: 7,02 %

Espectro IR: 3165  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2530  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2120  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1335  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C-N$ , 750  $cm^{-1}$  (f) y 702  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI n° 70 a

71.- 1-bencil-3-(N-bencil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 2,04 gr. (0,005 mol) de hidrobromuro de 1-bencil-3-(bencilaminometil)-indol, 0,65 ml. de tercbutilamina y 0,23 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 2 días.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 30:1, Rf: 0,63

Hidrobromuro: Sólido blanco. Higroscópico. Peso 1,5 gr. Rendimiento 67,5 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 133-4° C.

Análisis calculado para  $C_{26}H_{25}N_2Br$

Hallado: C: 69,92 % H: 5,48 % N: 6,12 %

Teórico: C: 70,11 % H: 5,62 % N: 6,29 %

Espectro IR: 3275  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2535  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2120  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1330  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C-N$ , 747  $cm^{-1}$  (f) y 698  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI n° 71 a

72.- 5-metoxi-3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,3 gr. (0,002 mol) de 5-metoxi-3-(metilaminometil)-indol, 0,2 ml. de tercbutilamina y 0,2 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,37

Hidrocloreuro: Sólido blanco-rosáceo. Peso 0,32 gr. Rendimiento 60 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 141-2° C.

Análisis calculado para  $C_{14}H_{17}N_2OCl$

Hallado: C: 63,76 % H: 6,46 % N: 10,71 % Cl: 13,68 %

Teórico: C: 63,54 % H: 6,42 % N: 10,59 % Cl: 13,38 %

Espectro IR: 3315  $cm^{-1}$  (f) tensión  $N-H$  y tensión  $C\equiv C-H$ , 2500  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2125  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1348  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C-H$ , 1250  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C-O$ .

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII n° 72 a

73.- 5-metoxi-3-(N-etil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,52 gr. (0,002 mol) de hidrobromuro de 5-metoxi-3-(etilaminometil)-indol, 0,4 ml. de tercbutilamina y 0,2 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 24 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,5

Hidrocloreuro: Sólido marrón claro. Higroscópico. Peso 0,21 gr. Rendimiento 37,7 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter isopropílico. p.f.: 134-5° C.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{19}N_2OCl$

Hallado: C: 64,47 % H: 6,93 % N: 10,29 % Cl: 12,85 %

Teórico: C: 64,65 % H: 6,82 % N: 10,05 % Cl: 12,71 %

Espectro IR: 3230  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 3150  $cm^{-1}$  (f) tensión C≡C-H, 2495  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2120  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1348  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N, 1241  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 73 a

74.- 5-metoxi-3-(N-bencil-N-(2-propinil)aminometil)-indol: A partir de 0,52 gr. (0,0015 mol) de hidrobromuro de 5-metoxi-3-(bencilaminometil)-indol, 0,3 ml. de tercbutilamina y 0,15 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 12 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,65

Hidrocloreuro: Sólido marrón claro. Peso 0,48 gr. Rendimiento 94 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter isopropílico. p.f.: 104-5° C.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{21}N_2OCl$

Hallado: C: 70,22 % H: 5,91 % N: 8,09 % Cl: 10,61 %

Teórico: C: 70,50 % H: 6,16 % N: 8,22 % Cl: 10,39 %

Espectro IR: 3209  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H y tensión C≡C-H, 2540  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH$ , 2125  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1371  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 1250  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 744  $cm^{-1}$  (m) y 700  $cm^{-1}$  (m) ancha monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 74 a

75.- 1-metil-5-metoxi-3-(N-metil-N-(2-propinil)aminometil)-indol: A partir de 0,285 gr. (0,001 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-metoxi-3-(metilaminometil)-indol, 0,2 ml. de tercbutilamina y 0,2 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,72

Hidrocloreuro: Sólido marrón claro. Peso 0,18 gr. Rendimiento 64,6 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 146-7° C.

Análisis calculado para  $C_{15}H_{19}N_2OCl$

Hallado: C: 64,59 % H: 6,64 % N: 9,94 % Cl: 12,34 %

Teórico: C: 64,65 % H: 6,82 % N: 10,05 % Cl: 12,71 %

Espectro IR:  $3125\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C-H}$ ,  $2530\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ ,  $2115\text{ cm}^{-1}$  (d) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $1315\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $\text{C-N}$ ,  $1260\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C-O}$ .

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 75 a

76.- 1-metil-5-metoxi-3-(N-etil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,626 gr. (0,002 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-metoxi-3-(etilaminometil)-indol, 0,4 ml. de tercbutilamina y 0,2 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 22 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,78

Hidrocloreuro: Sólido marrón claro. Muy higroscópico. Peso 0,33 gr. Rendimiento 56,4 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter isopropílico. p.f.:  $136-7^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OCl}$

Hallado: C: 65,38 % H: 7,15 % N: 9,48 % Cl: 12,01 %

Teórico: C: 65,66 % H: 7,18 % N: 9,57 % Cl: 12,10 %

Espectro IR:  $3200\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C-H}$ ,  $2490\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ ,  $2120\text{ cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $1335\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $\text{C-N}$ ,  $1233\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C-O}$ .

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 76 a

77.- 1-metil-5-metoxi-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,31 gr. (0,001 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-metoxi-3-(isopropilaminometil)-indol, 0,4 ml. de tercbutilamina y 0,2 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 3 días.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,82

Hidrocloreuro: Sólido blanco. Higroscópico. Peso 0,23 gr. Rendimiento 75 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.:  $164-5^{\circ}\text{ C}$ .

Análisis calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{OCl}$

Hallado: C: 66,44 % H: 7,75 % N: 9,11 % Cl: 11,78 %

Teórico: C: 66,57 % H: 7,50 % N: 9,13 % Cl: 11,55 %

Espectro IR:  $3150\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C-H}$ ,  $2435\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $^{+}\text{NH}$ ,  $2120\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ ,  $1342\text{ cm}^{-1}$  (m) tensión  $\text{C-N}$ ,  $1252\text{ cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C-O}$ .

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 77 a

78.- 1-metil-5-metoxi-3-(N-bencil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,4 gr. (0,0011 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-metoxi-3-(bencilaminometil)-indol, 0,2 ml. de tercbutilamina y 0,1 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 7 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,81

Hidrocloruro: Sólido blanco. Ligeramente higroscópico. Peso 0,35 gr. Rendimiento 89,3 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. p.f.: 181-2° C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{23}N_2OCl$

Hallado: C: 70,93 % H: 6,55 % N: 7,84 % Cl: 10,29 %

Teórico: C: 71,10 % H: 6,48 % N: 7,90 % Cl: 9,98 %

Espectro IR: 3180  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C\equiv C-H$ , 2435  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2110  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1338  $cm^{-1}$  (m) tensión  $C-N$ , 1225  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C-O$ , 739  $cm^{-1}$  (f) y 694  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 78 a

79.- 5-benciloxi-3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,52 gr. (0,0015 mol) de 5-benciloxi-3-(metilaminometil)indol, 0,3 ml. de tercbutilamina y 0,15 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 3 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,44

Hidrocloruro: Sólido rosa. Higroscópico. Peso 0,3 gr. Rendimiento 58,7 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter isopropílico. p.f.: 141-2° C.

Análisis calculado para  $C_{20}H_{21}N_2OCl$

Hallado: C: 69,85 % H: 6,38 % N: 8,52 % Cl: 10,74 %

Teórico: C: 70,50 % H: 6,16 % N: 8,22 % Cl: 10,39 %

Espectro IR: 3180  $cm^{-1}$  (f) tensión  $N-H$  y  $C\equiv C-H$ , 2500  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2105  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1342  $cm^{-1}$  (m) tensión  $C-N$ , 1212  $cm^{-1}$  (f) tensión  $C-O$ , 744  $cm^{-1}$  (f) y 696  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 79 a



80.- 5-benciloxi-3-(N-etil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,28 gr. (0,0008 mol) de hidrobromuro de 5-benciloxi-3-(etilaminometil)-indol, 0,2 ml. de tercbutilamina y 0,1 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 24 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,5

Hidrobromuro: Sólido marrón. Higroscópico. Recristaliza muy mal de acetonitrilo-éter y 4 meses en nevera. Rendimiento muy bajo, del orden del 10 %. p.f.: 131-2° C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{23}N_2OBr$

Hallado: C: 63,06 % H: 5,77 % N: 7,38 % Br: 20,30 %

Teórico: C: 63,15 % H: 5,76 % N: 7,01 % Br: 20,05 %

Espectro IR: 3225  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H y tensión  $C\equiv C-H$ , 2620  $cm^{-1}$  (m) tensión  $^{+}NH$ , 2130  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1332  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 1222  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 748  $cm^{-1}$  (m) y 700  $cm^{-1}$  (m) no nosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 80 a

81.- 5-benciloxi-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,588 gr. (0,002 mol) de 5-benciloxi-3-(isopropilaminometil)-indol, 0,26 ml. de tercbutilamina y 0,18 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 2 días.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,64

Hidrobromuro: Sólido marrón. Higroscópico. Peso 0,48 gr. Rendimiento 58 %. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 120-1° C.

Análisis calculado para  $C_{22}H_{25}N_2OBr$

Hallado: C: 64,12 % H: 6,21 % N: 6,81 % Br: 19,73 %

Teórico: C: 63,93 % H: 6,05 % N: 6,77 % Br: 19,37 %

Espectro IR: 3230  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H y tensión  $C\equiv C-H$ , 2600  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2122  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión  $C\equiv C$ , 1318  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 1222  $cm^{-1}$  (m) tensión C-O, 749  $cm^{-1}$  (m) y 703  $cm^{-1}$  (m) no nosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 81 a

82.- 5-benciloxi-3-(N-bencil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 1,026 gr. (0,003 mol) de 5-benciloxi-3-(bencilaminometil)-indol, 0,38 ml. de tercbutilamina y 0,28 ml. de bromuro de

propargilo. Tiempo de reacción 3 días. Sólido blanco de peso 0,7 gr. Rendimiento 66 %. Recristaliza de benceno-éter de petróleo. p.f.: 99-100° C.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,64

Análisis calculado para  $C_{26}H_{24}N_2O$

Hallado: C: 81,74 % H: 6,41 % N: 7,27 %

Teórico: C: 82,10 % H: 6,31 % N: 7,36 %

Espectro IR: 3280  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H, 3200  $cm^{-1}$  (f) tensión C≡C-H, 1325  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 1221  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 744  $cm^{-1}$  (m) y 692  $cm^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla IX nº 82 c

Hidrobromuro: Sólido blanco. Higroscópico. Recristaliza de etanol-éter. p.f.: 123-4° C.

Análisis calculado para  $C_{26}H_{25}N_2OBr$

Hallado: C: 67,86 % H: 5,61 % N: 6,30 % Br: 17,35 %

Teórico: C: 67,67 % H: 5,42 % N: 6,07 % Br: 17,35 %

Espectro IR: 3225  $cm^{-1}$  (f) tensión N-H y tensión C≡C-H, 2600  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2125  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1350  $cm^{-1}$  (m) tensión C-N, 1220  $cm^{-1}$  (f) tensión C-O, 744  $cm^{-1}$  (f) y 697  $cm^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VI nº 82 a

83.- 1-metil-5-benciloxi-3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,54 gr. (0,0015 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-benciloxi-3-(metilaminometil)-indol, 0,3 ml. de tercbutilamina y 0,1 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 1 hora.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,8

Hidrocloreuro: Sólido rosa. Higroscópico. Peso 0,4 gr. Rendimiento 61,9 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter isopropílico. p.f.: 139-40° C.

Análisis calculado para  $C_{21}H_{23}N_2OCl$

Hallado: C: 71,22 % H: 6,63 % N: 7,95 % Cl: 10,30 %

Teórico: C: 71,10 % H: 6,48 % N: 7,90 % Cl: 9,98 %

Espectro IR: 3180  $cm^{-1}$  (f) tensión C≡C-H, 2500  $cm^{-1}$  (f) tensión  $^{+}NH$ , 2105  $cm^{-1}$  (d) aguda tensión C≡C, 1370  $cm^{-1}$  (f) tensión C-N,

1218  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O, 753  $\text{cm}^{-1}$  (m) y 694  $\text{cm}^{-1}$  (m) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 83 a

84.- 1-metil-5-benciloxi-3-(N-etil-N-(2-propinil)-aminometil)indol: A partir de 0,75 gr. (0,002 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-benciloxi-3-(etilaminometil)indol, 0,6 ml. de tercbutilamina y 0,2 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 19 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,83

Hidrocloruro: Sólido gomoso, que pasa a sólido marrón por recristalización con acetonitrilo-éter. Peso 0,15 gr. Rendimiento muy escaso ( del orden de 10 % ). p.f.: 136-7° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OCl}$

Hallado: C: 71,31 % H: 6,78 % N: 7,47 % Cl: 9,82 %

Teórico: C: 71,66 % H: 6,78 % N: 7,60 % Cl: 9,60 %

Espectro IR: 3145  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C-H}$ , 2550  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $^+\text{NH}$ , 2120  $\text{cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ , 1370  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-N, 1230  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O, 741  $\text{cm}^{-1}$  (m) y 699  $\text{cm}^{-1}$  (f) monosustitución en el bencilo.

Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 84 a

85.- 1-metil-5-benciloxi-3-(N-bencil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol: A partir de 0,35 gr. (0,0008 mol) de hidrobromuro de 1-metil-5-benciloxi-3-(bencilaminometil)-indol, 0,2 ml. de tercbutilamina y 0,1 ml. de bromuro de propargilo. Tiempo de reacción 20 horas.

Cromatografía: Cloroformo/trietilamina 4:1, Rf: 0,78

Hidrocloruro: Sólido marrón claro. Peso 0,28 gr. Rendimiento 81,3 %. Recristaliza de acetonitrilo-éter. Ennegrece y descompone a 134-135° C.

Análisis calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OCl}$

Hallado: C: 74,97 % H: 6,54 % N: 6,60 % Cl: 8,24 %

Teórico: C: 75,27 % H: 6,27 % N: 6,50 % Cl: 8,22 %

Espectro IR: 3195  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $\text{C}\equiv\text{C-H}$ , 2485  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión  $^+\text{NH}$ , 2125  $\text{cm}^{-1}$  (d) aguda tensión  $\text{C}\equiv\text{C}$ , 1370  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-N, 2235  $\text{cm}^{-1}$  (f) tensión C-O, 745  $\text{cm}^{-1}$  (f) y 702  $\text{cm}^{-1}$  (f) monosustitución

en el bencilo.

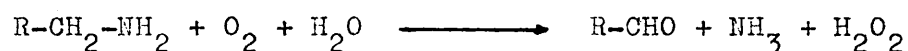
Espectro de RMN: Ver Apéndice, tabla VII nº 85 a

PARTE III : ENSAYO DE INHIBICIÓN DE MONOAMINOOXIDASA

## 1.- METODOS PARA LA DETERMINACION DE MONOAMINO- OXIDASA

En esta parte se exponen los resultados obtenidos en los ensayos de los productos descritos en cuanto a su actividad como inhibidores " in vitro " de monoaminooxidasa mitocondrial. Primeramente vamos a hacer un pequeño resumen de los métodos utilizados usualmente en la determinación de estas enzimas, justificando la elección del método empleado.

La enzima cataliza la reacción



siendo los sustratos empleados ariletilaminas, tales como tiramina, serotonina, adrenalina, noradrenalina y triptamina.

Werlr ( 80 ) ha hecho una revisión de los métodos disponibles para el ensayo de la actividad de monoaminooxidasa, incluyendo una variedad de técnicas manométricas, de difusión y espectrofotométricas basadas en el oxígeno consumido ( 81 ), producción de amoníaco ( 82 ), análisis simultáneos de consumo de oxígeno y producción de amoníaco ( 83 ), valoración del sustrato desaparecido bajo la acción de MAO ( 84 ), o determinación del aldehído formado por la reacción ( 85 ). Para este último procedimiento se usa con frecuencia métodos colorimétricos, espectrofotométricos o fluorimétricos, más sensibles y precisos, empleando como sustratos aminas adecuadas, como quinurenina ( 86 ).

Los métodos más usados para la determinación de MAO son:

- 1.- Métodos colorimétricos y de difusión para la determinación de agua oxigenada y amoníaco.
- 2.- Métodos colorimétricos y espectrofotométricos para la determinación de aldehídos.
- 3.- Método manométrico, que determina el  $\text{O}_2$  consumido.

4.- Método espectrofotométrico para la determinación de la actividad de MAO y su inhibición según Zeller, Ramachander y Zeller.

5.- Método espectrofotométrico para la determinación de actividad de MAO según Deitrich y Erwin.

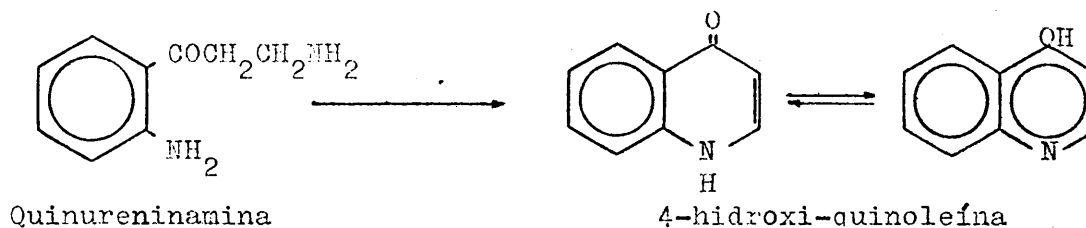
1.- Métodos colorimétricos y de difusión para la determinación de agua oxigenada y amoníaco: ( 87 )( 88 ) Para la determinación de agua oxigenada, Zeller ( 89 ) ha utilizado la oxidación de indigo disulfonato como reacción coloreada y lo ha aplicado a la determinación de varias aminooxidasas ( 90 ).

El método propuesto por Braganca, Quastel y Schuchter ( 91 ), en el que miden el amoníaco liberado por la acción de monoaminooxidasa sobre su sustrato, es un método sensible y de fácil realización. El principio de este método es esencialmente el mismo que el de microdifusión de Conway y Byrne ( 92 ), en el cual el amoníaco liberado de una solución alcalina puede difundirse dentro de un compartimento cerrado a una vasija que contiene ácido. En la técnica de Braganca y sus colaboradores, la reacción enzimática y la difusión del amoníaco se realizan en una vasija del aparato manométrico de Warburg, y se determina el amoníaco volumétricamente.

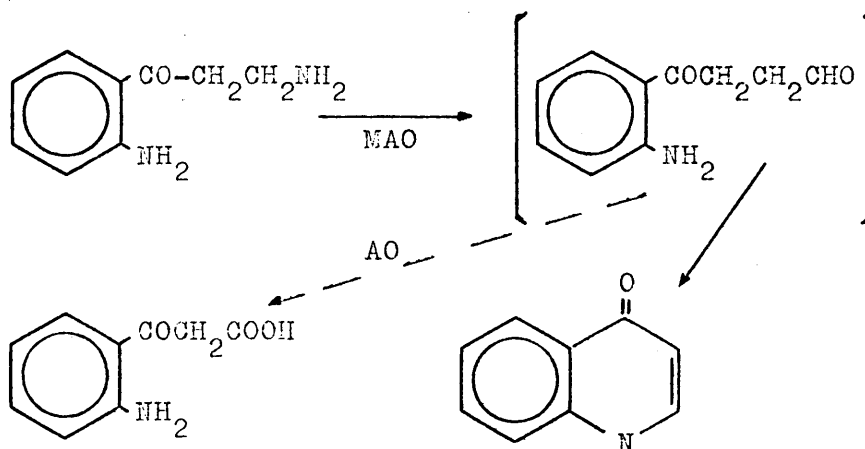
2.- Métodos colorimétricos y espectrofotométricos para la determinación de aldehídos: En estos métodos se utilizan como sustratos aminas biológicamente activas, como tiramina, adrenalina, serotoninina, quinureninamina, etc., procediendo a la determinación del aldehído formado por procedimientos colorimétricos, espectrofotométricos o fluorimétricos.

Uno de los mejores métodos basado en la determinación de aldehído formado, es el descrito por Green y Haughton ( 85 ) ( 93 ), usando tiramina como sustrato, en presencia de semicarbazida. El aldehído que se forma en la reacción enzimática, se fija como semicarbazona, la cual se convierte en la 2,4-dinitro-fenil-hidrazona, que se extrae con benceno y se valora por colorimetría. Este procedimiento ha sido adaptado al ensayo de inhibidores de monoaminooxidasa por el mismo Green ( 94 ).

El método espectrofotométrico de Weissbach ( 86 ), utiliza quinureninamina como sustrato, la cual se transforma en 4-hidroxi-quinoleína.



La monoaminooxidasa degrada probablemente la quinureninamina al correspondiente aldehído, el cual experimenta una condensación intramolecular para dar la 4-hidroxi-quinoleína. En presencia de aldehído oxidasa pasa al correspondiente ácido.



3.- Método manométrico: Este método que utiliza un aparato Warburg, mide el oxígeno consumido por la reacción. Tiene la gran ventaja de que puede utilizarse para cualquier sustrato y es adaptable al ensayo de cualquier inhibidor, aunque éste sea oxidable, siempre y cuando se realice en presencia de un blanco adecuado.

La aplicación de este método ha sido muy criticada por algunos investigadores como Green y Haughton ( 85 )( 93 ), ya que puede conducir a resultados erróneos. A ello pueden contribuir principalmente dos causas: de una parte que el método es relativamente poco sensible y exige el empleo de concentraciones de sustrato y enzima relativamente altos, si se compara con otras técnicas, como las espectro



fotométricas; y por otra parte, puede haber un consumo apreciable de oxígeno por adición de cianuro y semicarbazida a la muestra ( 95 ) ( 96 ), éstos últimos compuestos pueden ocasionalmente complicar considerablemente la interpretación de los resultados obtenidos. No obstante, Creasy ( 81 ) ha estudiado con mucho detalle el método manométrico, utilizando tiramina como sustrato, en presencia de cianuro y semicarbazida. Bajo estas condiciones sólo parecen ser activas la monoaminooxidasa y la catalasa; se inhiben oxidaciones espontáneas catalizadas por otras oxidasas y se absorbe oxígeno en la proporción de un átomo por molécula de tiramina desaminada. La tiramina se oxida rápidamente y el oxígeno consumido crece linealmente en los primeros 30 minutos, siendo también directamente proporcional a la concentración de enzima.

Bajo las condiciones definidas por este autor, que son las utilizadas por nosotros, el método da resultados correctos y reproducibles. Por otra parte, este método es de aplicación general y sin duda el más utilizado en el ensayo de inhibidores de MAO.

4.- Método espectrofotométrico para la determinación de la actividad de MAO y su inhibición según Zeller, Ramachander y Zeller: ( 97 ) Este método está basado en la gran velocidad de degradación de m-iodobencilamina y en la fuerte absorbancia a 253 nm del iodobenzaldehído formado por la acción de MAO sobre m-iodobencilamina. Este producto primario de la reacción no parece sufrir oxidación adicional por oxidoreductasas. Cuando se probaron homogeneizados solubilizados, se obtuvieron curvas de reacción bien definidas durante el primer minuto de incubación, encontrándose una relación lineal, dentro de un amplio campo, entre la concentración enzimática y el incremento de absorbancia, y entre la velocidad de reacción y el recíproco de las concentraciones de sustrato. Este procedimiento ha sido empleado por estos autores para la determinación de concentraciones de MAO en hígado y cerebro de varias especies.

5.- Método espectrofotométrico para la determinación de MAO según Deitrich y Erwin: ( 98 ) Este método está basado en el alto valor de  $\epsilon$  del p-dimetilaminobenzaldehído producido en la reac

ción enzimática a partir de la p-dimetilaminobencilamina. El producto de reacción tiene un máximo a 352-353 nm con alto  $\epsilon$  (  $\sim 2,77 \times 10^4$  ). El sustrato no tiene absorción en esta zona.

Existen otros métodos espectrofotométricos que aquí no exponemos por no ser de interés en nuestro trabajo.

## 2.- ENSAYOS DE INHIBICION

1.- Preparación de monoaminooxidasa: La enzima se ha preparado por homogeneización de 55 gr. de hígado de ternera congelado con 165 ml. de tampón de fosfato potásico 0,05 M en un homogeneizador Sorvall durante 3 minutos. El homogeneizado se centrifuga a 700 g ( 2000 rpm ) en una centrífuga MSE durante 13 minutos. El sobrenadante se guarda y el sedimento se suspende en 100 ml. de tampón fosfato potásico 0,005 M y se homogeneiza y centrifuga en las condiciones indicadas anteriormente. Se desprecia el sedimento y el sobrenadante unido al de la primera centrifugación, se centrifuga a 24000 g ( 16000 rpm ) en una centrífuga Sorvall durante 43 minutos. El sedimento se homogeneiza en Potter con 200 ml. de tampón fosfato potásico 0,005 M ( pH 7,25 ) y se centrifuga a 700 g durante 10 minutos. El sobrenadante se centrifuga a 24000 g durante 43 minutos y el sedimento se vuelve a homogeneizar en Potter y se repite la operación 2 veces más. Al final queda una suspensión de 100 ml. de enzima que se conserva en congelador con unas gotas de tolueno. La actividad específica de la enzima es  $2,8 \mu\text{l O}_2/\text{minuto}/\text{ml}$  de suspensión. Se puede conservar congelada durante 1 mes sin pérdida apreciable de actividad. Todas las centrifugaciones se realizan a una temperatura de  $10-12^\circ \text{C}$ .

Estas preparaciones son más estables que las obtenidas con sacarosa 0,25 M ( 99 )( 100 ). Los ensayos de inhibición se han realizado determinando la actividad enzimática por el método manométrico ( 101 ), con tiramina como sustrato, según Creasy ( 81 ). La enzima se preincuba con el inhibidor durante 20 minutos y después se añade el sustrato en presencia del aire a  $37^\circ \text{C}$ .

2.- Determinación manométrica de monoaminooxidasa:

( 101 ) Se ha utilizado el método descrito por Creasy ( 81 ) con tiramina como sustrato, utilizando un respirómetro Warburg ( B. Braun Melsungen, Alemania Federal ).

Los manómetros se cargaron con solución Brodie ( Brodie's Solution Type TF II A-Th.B. Braun Apparetebau Melsungen, Alemania Federal ) y se utilizaron vasitos de 15 ml. con tubo lateral y una célula central. Tanto los vasitos como los manómetros se calibraron con mercurio bidestilado. La constante  $K_{O_2}$  para cada pareja manómetro-vaso se calculó por la ecuación ( 101 )

$$K_{O_2} = \frac{V_g \frac{273}{T} + V_f \alpha}{P_o}$$

siendo  $V_f$ : volumen total de la fase líquida en los vasitos = 2,6 ml.

$V_g$ : volumen total de la fase gaseosa =  $V - V_f$

$V$ : volumen para cada pareja manómetro-vasito, determinado por calibrado con mercurio bidestilado.

$T$ : temperaturas en  $^{\circ}K$  a la que se realizan las experiencias.

$\alpha$ : coeficiente de solubilidad del  $O_2$  en el medio de reacción a  $37^{\circ}C = 0,024$  ml. de gas/ml.

$P_o$ : valor de una atmósfera en la solución Brodie:

10000 mm = 760 mm de mercurio a  $37^{\circ}C$ .

La actividad de MAO se mide manométricamente a  $37^{\circ}C$  mediante la absorción de oxígeno durante la desaminación de tiramina en presencia de semicarbazida  $10^{-2} M$  y de cianuro potásico  $10^{-3} M$ . Bajo estas condiciones, sólo MAO y catalasa parecen ser activas y el oxígeno, como se ha indicado anteriormente, se absorbe en la proporción de un átomo por molécula de tiramina degradada.

La tiramina se oxida rápidamente y la cantidad de oxígeno absorbido es lineal durante los 30 primeros minutos de medida de la reacción, siendo la velocidad de ésta directamente proporcional a la concentración de MAO.

Se han utilizado los siguientes reactivos:

- 1) Tampón de fosfato potásico 0,25 M, pH = 7,2. Para prepararla se mezclan soluciones 0,25 M de fosfato mono- y dipotásico y se ajustan a pH = 7,2 en un medidor de pH Beckman.
- 2) Soluciones de 0,01 M de cianuro potásico y 2 M de hidróxido potásico.
- 3) Solución de hidrocloreuro de semicarbazida 0,1 M a pH = 7. Se prepara disolviendo 2,94 gr. de hidrocloreuro de semicarbazida ( Fluka AG. . Buchs, Suiza ) en unos 200 ml. de agua destilada, se ajusta con solución de hidróxido potásico hasta pH = 7, se diluye a 250 ml. y se filtra.
- 4) Solución de hidrocloreuro de tiramina 0,1 M, pH = 7. Se prepara: 0,4337 gr. de hidrocloreuro de tiramina ( Fluka AG. Buchs, Suiza ) en 20 ml. de agua destilada, se ajusta con solución de hidróxido potásico hasta pH = 7 y se diluye a 25 ml.
- 5) Solución de MAO, que se prepara diluyendo con tampón de fosfato potásico 0,05 M pH = 7,2 la preparación descrita anteriormente para que presente la actividad adecuada para la medida. Esta solución debe prepararse inmediatamente antes de su uso.

En el vasito se pipetea las siguientes sustancias:

- a) 0,25 ml. de tampón fosfato potásico 0,25 M, pH = 7,2
- b) 0,25 ml. de solución de hidrocloreuro de semicarbazida 0,1 M.
- c) 1 ml. de solución enzimática.
- d) 0,25 ml. de solución de cianuro potásico 0,01 M.
- e) 0,50 ml. de agua destilada ( ó 0,40 ml. de agua destilada y 0,10 ml. de solución de inhibidor.

En el tubo lateral de cada vasito se pipetea 0,10 ml. de hidrocloreuro de tiramina 0,1 M ( ó agua destilada ).

En la célula central de cada vasito se pipetea 0,10 ml. de solución de hidróxido potásico 2 M sobre 1 cm<sup>2</sup> de papel de filtro, cuya misión es facilitar la absorción del posible CO<sub>2</sub> presente en el sistema.

En las medidas de actividad de inhibidores se susti-

tuyen los 0,50 ml. de agua destilada del vasito, por 0,10 ml. de solución de inhibidor y 0,40 ml. de agua. En los vasitos utilizados como blanco ( para medir el consumo de  $O_2$  endógeno ), se sustituyen los 0,25 ml. de solución de tiramina del tubo lateral por 0,25 ml. de agua. En cualquier caso, el volumen total del vaso es de 2,60 ml.

Una vez llenos los vasitos, se colocan en su correspondiente manómetro y se introducen en el baño termostático a  $37^{\circ} C$ . Después de 20 minutos de incubación, se vierte en cada vasito el contenido del brazo lateral y se ajusta la escala manométrica a 150. En el minuto 30 se cierran las llaves de los manómetros y se hace una lectura a tiempo cero, otra a los 10 minutos y luego en intervalos de 5 minutos hasta un total de 3. Una vez acabada la experiencia, cada lectura manométrica se corrige por el cambio de presión habido en un termobarómetro y se calcula el consumo de  $O_2$  en  $\mu l$ , expresando el consumo medio de  $O_2$  en  $\mu l$ /minuto.

3.- Ensayo de inhibidores: Los inhibidores se ensayaron disueltos en agua, pero aquéllos que eran insolubles, se ensayaron agregando el inhibidor disuelto en etanol, ya que, en estudios realizados en nuestro laboratorio ( 102 ), se comprobó, que aunque el etanol activa a la enzima, esta activación es constante entre un 1 % a 5 % de concentración total de etanol, y además las medidas de pargilina se produjeron tanto disuelta en agua, como en etanol.

El método ensayado es el siguiente: De cada producto se prepararon disoluciones de  $1,25 \times 10^{-2} M$ , añadiendo en los vasitos 0,1 ml. de disolución, que corresponde a una concentración de  $5 \times 10^{-4} M$  de inhibidor en el medio de reacción. Una vez realizadas las medidas, aquéllos productos que mostraron inhibición superior al 60 %, se volvieron a medir a concentraciones más diluidas, como  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-7}$  y  $10^{-8} M$ . En cada caso se calculó el % de inhibición tomando como actividad 100 % la de la enzima en condiciones idénticas y sin inhibidor, pero con 0,1 ml. de agua o etanol según los casos. Con los resultados obtenidos se construyeron gráficos del % de inhibición frente a  $pI$  (  $-\log(I)$  ), determinándose el  $pI_{50}$  gráficamente y calculando la concentración de in-

hibidor (  $I_{50}$  ) que produce un 50 % de inhibición.

En la bibliografía se encuentran diversas determinaciones del  $I_{50}$  de la pargilina medidas con homogeneizado de hígado de rata y utilizando diversos sustratos y técnicas. Maître ( 103 ) describe un valor de  $I_{50}$  de  $6,8 \times 10^{-7}$ , empleando técnicas manométricas y tiramina como sustrato; Halliday y col. ( 104 ) obtienen un valor de  $4 \times 10^{-8}$  con los mismos productos, pero utilizando una técnica colorimétrica. Otros resultados obtenidos son: Neumeyer y col. ( 66 )  $1,7 \times 10^{-7}$  con succinato de triptamina como sustrato y Swett y col. ( 49 )  $9 \times 10^{-7}$  con serotonina como sustrato.

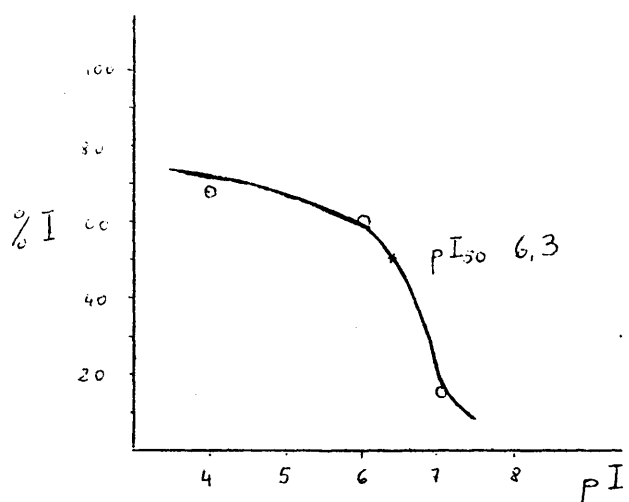
Para los productos que presentaron una actividad comparable a la pargilina ( N-metil-N-bencil-(2-propinil)amina ) se calculó su actividad relativa X:

$$X = \frac{I_{50} \text{ pargilina}}{I_{50} \text{ producto}} \cdot 100$$

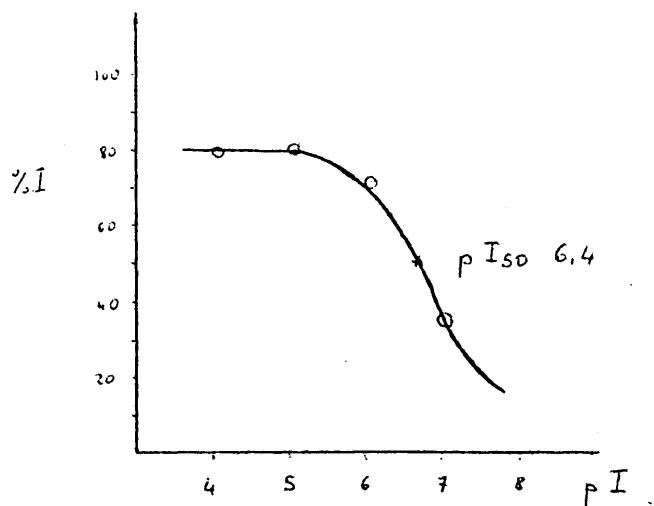
En las tablas X y XI se resumen las medidas de inhibición de los productos estudiados frente a monoaminooxidasa particulada de hígado de ternera. También se muestran en la página siguiente los diagramas de inhibición de los productos que resultaron más activos.

### 3.- COMENTARIO DE LOS RESULTADOS Y DISCUSION DE RELACIONES ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

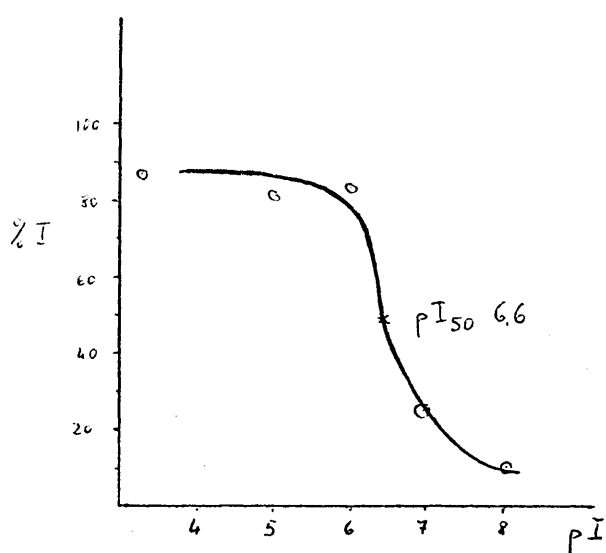
Las tablas X y XI resumen los resultados de los ensayos de inhibición de MAO por todos los compuestos estudiados en nuestro trabajo. En la tabla X, figuran las aminas secundarias, ninguna de las cuales a concentración  $5 \times 10^{-4}$  M alcanzó una inhibición del 60 %. Los resultados aparecen en % de inhibición a la concentración indicada. La tabla XI resume los resultados para todas las aminas terciarias. Los resultados se expresan aquí en forma de % de inhibición para los compuestos que no alcanzaron un 60 % a la concentración  $5 \times 10^{-4}$  M y como



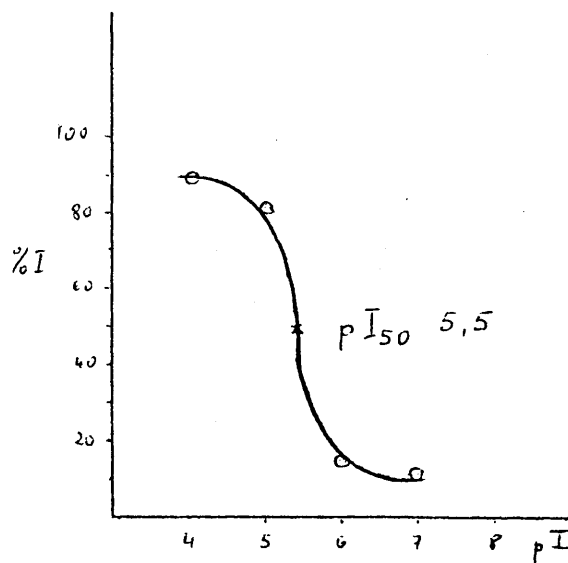
3-(N-metil-N-(2-propinil)-amino-metil)-indol



1-metil-3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol



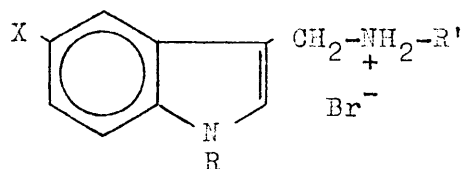
N-metil-N-bencil-(2-propinil)-amina. Pargilina



1-metil-3-(N-bencil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol

Figura 14. Diagramas de inhibición

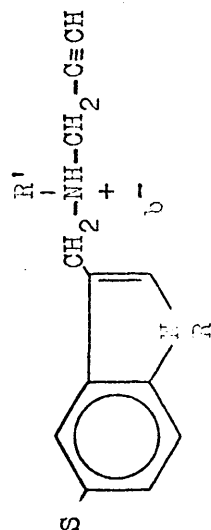
Tabla X



nº	X	R	R'	% de inhibición a		Disolvente
				5 x 10 <sup>-4</sup> M		
1	H	H	Me	34	%	agua
2	H	H	Et	38,5	%	"
3	H	H	i-Pr	34	%	"
4	H	H	Bz	25	%	"
5	H	Me	Me	35	%	"
6	H	Me	Et	30	%	"
7	H	Me	i-Pr	35	%	"
8	H	Me	Bz	30	%	"
9	H	Bz	Me	4	%	"
10	H	Bz	Et	4,5	%	"
11	H	Bz	i-Pr	8	%	"
12	H	Bz	Bz	20	%	etanol
13	Me-O	H	Me	3	%	"
14	Me-O	H	Et	5,5	%	agua
15	Me-O	H	i-Pr	14	%	"
16	Me-O	H	Bz	1	%	"
17	Me-O	Me	Me	4,5	%	"
18	Me-O	Me	Et	8	%	"
19	Me-O	Me	i-Pr	0	%	"
20	Me-O	Me	Bz	10	%	"
21	Bz-O	H	Me	4	%	etanol
22	Bz-O	H	Et	15	%	"
23	Bz-O	H	i-Pr	15	%	"
24	Bz-O	H	Bz	29	%	"
25	Bz-O	Me	Me	3,5	%	agua
26	Bz-O	Me	Et	20	%	etanol
27	Bz-O	Me	i-Pr	5	%	agua
28	Bz-O	Me	Bz	25	%	etanol



Tabla XI



nº	S	R	R'	pI <sub>50</sub>	I <sub>50</sub>	X	Observaciones	Disolvente
0	Pargilina			6,5	3,1 x 10 <sup>-7</sup>	100	---	agua, etanol
1	H	H	Me	6,3	5 x 10 <sup>-7</sup>	62	---	agua
2	H	H	Et	--	---	-	53 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
3	H	H	i-Pr	--	---	-	5 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
4	H	H	Bz	5,3	5 x 10 <sup>-6</sup>	6	---	"
5	H	Me	Me	6,4	4 x 10 <sup>-7</sup>	75	---	"
6	H	Me	Et	4,4	4 x 10 <sup>-5</sup>	-	---	"
7	H	Me	i-Pr	--	---	-	30 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
8	H	Me	Bz	5,5	3,2 x 10 <sup>-6</sup>	10	---	"
9	H	Bz	Me	--	---	-	18 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
10	H	Bz	Et	--	---	-	5 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
11	H	Bz	i-Pr	--	---	-	5 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
12	H	Bz	Bz	--	---	-	20 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
13	Me-O	H	Me	4,4	4 x 10 <sup>-5</sup>	-	---	"
14	Me-O	H	Et	--	---	-	15 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
15	Me-O	H	Bz	4,3	5 x 10 <sup>-5</sup>	-	---	etanol
16	Me-O	Me	Me	4,15	7 x 10 <sup>-5</sup>	-	---	agua
17	Me-O	Me	Et	--	---	-	37 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
18	Me-O	Me	i-Pr	--	---	-	27 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
19	Me-O	Me	Bz	4,35	4,4 x 10 <sup>-5</sup>	-	---	etanol

n <sup>2</sup>	S	R	R'	pI <sub>50</sub>	I <sub>50</sub>	X	Observaciones	Disolvente
20	Bz-O	H	Me	4,2	6,3 x 10 <sup>-5</sup>	-	---	agua
21	Bz-O	H	Et	--	---	-	9 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	etanol
22	Bz-O	H	i-Pr	--	---	-	20 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
23	Bz-O	H	Bz	4,4	4 x 10 <sup>-5</sup>	-	---	"
24	Bz-O	Me	Me	--	---	-	48 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	agua
25	Bz-O	Me	Et	--	---	-	25 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	"
26	Bz-O	Me	Bz	--	---	-	55 % a 5 x 10 <sup>-4</sup>	etanol

Abreviaturas:

Me-O : radical metoxi-  
 Bz-O : " benciloxi-  
 Me : " metilo  
 Et : " etilo  
 i-Pr : " isopropilo  
 Bz : " bencilo  
 X : actividad relativa

valores de  $pI_{50}$ , obtenidos gráficamente, para los compuestos más activos. A partir de estos valores se obtuvo el  $I_{50}$  = concentración de inhibidor que, bajo las condiciones de ensayo, produce 50 % de inhibición, y también el valor de  $X$  = actividad relativa a la pargilina, tomada ésta como 100 %.

Los resultados de la tabla X para las aminas secundarias ( que representan las estructuras indólicas base en los que todavía no se ha introducido el grupo propargilo ) muestran a concentración  $5 \times 10^{-4}$  M una inhibición relativamente débil, pero estimable. Esto es prueba de una afinidad de la estructura indólica base para la enzima.

La observación de la tabla X muestra algunas conclusiones de interés:

1.- La introducción de sustituyentes, tales como 5-metoxi- ó 5-benciloxi- disminuye la actividad. Es decir, los compuestos más activos, entre los estudiados, llevan el núcleo bencénico del indol no sustituido. El efecto depresor de la actividad es apreciablemente mayor con el grupo 5-metoxi- que con el 5-benciloxi-.

2.- La N-alquilación del sistema indólico tiene un efecto variable. En general, la N-metilación mantiene la actividad, mientras que la N-bencilación es desfavorable, aunque hay excepciones.

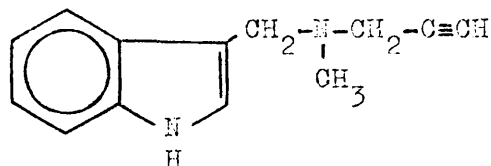
3.- Por lo que se refiere al sustituyente  $R'$  sobre el N amínico de la cadena, los resultados no parecen indicar diferencias importantes.

Como consecuencia, los 8 productos más activos entre las aminas secundarias son las numeradas del 1 al 8 de la tabla X, correspondientes a las series  $NH-$  y  $N-CH_3$ .

La introducción del grupo 2-propinil, para dar las aminas terciarias que aparecen en la tabla XI, aumenta, generalmente, de modo notable la actividad y la mayor parte de estos compuestos presentan valores de  $pI_{50} > 4$ , es decir, inhiben 50 % o más a concentraciones de  $10^{-4}$  M o menores. Las variaciones de actividad en esta serie son mucho más irregulares y las relaciones estructura-actividad están mucho menos definidas que para las aminas secundarias. Con bastantes excepcio-

nes, puede decirse que se mantienen las conclusiones comentadas en la página anterior.

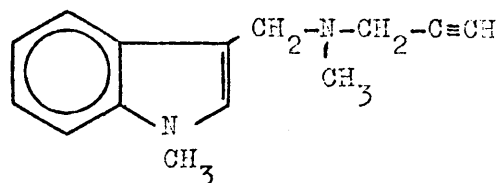
Entre los 26 productos estudiados en esta serie, dos se han mostrado particularmente activos:



$$I_{50} = 5 \times 10^{-7} \text{ M}$$

$$X = 62 \%$$

( Tabla XI, nº 1 )



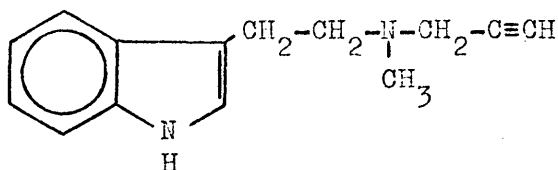
$$I_{50} = 4 \times 10^{-7} \text{ M}$$

$$X = 75 \%$$

( Tabla XI, nº 5 )

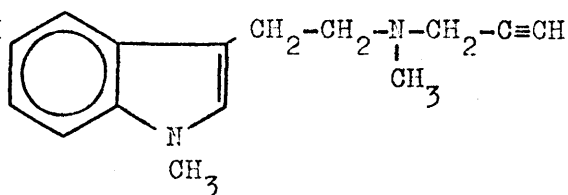
La actividad " in vitro " de estos compuestos es del mismo orden que la de la pargilina y esto justifica un estudio " in vivo " de los mismos.

En un trabajo que se ha desarrollado simultáneamente con el nuestro y en el mismo laboratorio, la Dra. Rubio ( \* ) ha preparado y estudiado como inhibidores de MAO, una serie de propinilaminas indólicas paralela a la nuestra, pero con cadenas  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$  en posición 3 del sistema indólico. Las conclusiones, por lo que se refiere a las relaciones estructura-actividad, son similares a las que formulamos nosotros, y los dos compuestos más activos poseen también los agrupamientos análogos de los estudiados por nosotros.



$$I_{50} = 10^{-6} \text{ M}$$

$$X = 32 \%$$



$$I_{50} = 3,2 \times 10^{-7} \text{ M}$$

$$X = 100 \%$$

---

( \* ) E. Rubio Herraiz. Tesis Doctoral. " Síntesis de propinilaminas indólicas como inhibidores de monoaminooxidasa " Universidad Complutense de Madrid ( 1.973 )

Por lo demás, las actividades " in vitro " son igualmente del mismo orden que la de la Pargilina, bajo las mismas condiciones de ensayo.

APENDICE :    DATOS EXPERIMENTALES TABULADOS DE LOS ESPECTROS  
                 DE RMN

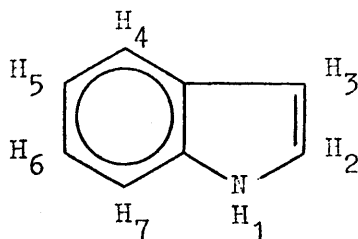
TABLAS DE ESPECTROS DE RMN

A continuación se presentan tabulados los espectros de Resonancia Magnética Nuclear de todos los productos sintetizados.

Las abreviaturas utilizadas son:

Me: radical metilo  
Et: " etilo  
i-Pr: " isopropilo  
Bz: " bencilo  
Me-O: " metoxi  
Bz-O: " benciloxi  
 $H_{Ph}$ : protones del radical fenilo  
 $H_{Pi}$ : protones aromáticos del ácido pícrico

Los protones del indol van numerados según su posición, es decir:



Todos los espectros se han realizado en dimetil-sulfóxido deuterado, excepto los que junto al número tienen un asterisco (\*), que se han desarrollado en cloroformo deuterado.

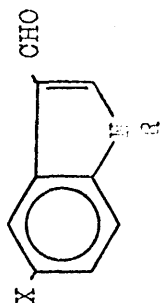


Tabla I

n <sup>2</sup>	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
1	H	H		-2	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,04	Singlete	1 H : H-C=O
				1,75	Doblete J: 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				1,82	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,62	Multiplete	3 H : H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
2	H	Me		0	Singlete	1 H : H-C=O
				1,74	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				1,75	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,52	Multiplete	3 H : H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				6,12	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>
2*				0	Singlete	1 H : H-C=O
				1,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,38	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,6	Multiplete	3 H : H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>



Tabla I ( Continuación )

n <sup>a</sup>	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
3*	H	Bz		0,05	Singlete	1 H : H-C=O
				1,65	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,36	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,78	Multiplete	8 H : H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,72	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
4	Me-O	H		-2	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,01	Singlete	1 H : H-C=O
				1,76	Doblete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,33	Doblete J: 2,3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,52	Doblete J: 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,08	Cuartete J: 2,3 y J: 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				6,18	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
5	Me-O	Me		0,1	Singlete	1 H : H-C=O
				1,83	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,34	Doblete J: 2,4 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,52	Doblete J: 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,04	Cuartete J: 2,4 y J: 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				6,14	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>
				6,19	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
6	Bz-O	H		-2	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,02	Singlete	1 H : H-C=O

Tabla I ( Continuación )

$n^{\circ}$	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
7	Bz-O	Me		1,75	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,23	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,4-2,7	Multiplete	6 H : H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,99	Cuartete J: 2,7 y J: 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,84	Singlete	2 H : $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5}$
				0,04	Singlete	1 H : H-C=O
				1,81	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,19	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,39-2,69	Multiplete	6 H : H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,93	Cuartete J: 2,7 y J: 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
7*				4,81	Singlete	2 H : $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5}$
				6,14	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}^{\text{indol}}$
				0,07	Singlete	1 H : H-C=O
				2,05	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,47-3,07	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,86	Singlete	2 H : $\underline{\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5}$
				6,27	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}^{\text{indol}}$

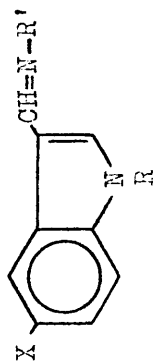


Tabla II

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
8*	H	H	Me	0,7	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,53	Cuartete J: 2 cps	1 H : CH=N
				1,67-1,9	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,7	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,72-2,95	Multiplete	3 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>
9*	H	H	Et	6,51	Doblete J: 2 cps	3 H : CH <sub>3</sub> -N
				0,9	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,49	Cuartete J: 2 cps	1 H : CH=N
				1,66-1,84	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,64	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,66-2,95	Multiplete	3 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>
				6,35	Cuartete J': 8 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
10*	H	H	i-Pr	8,68	Triplete J': 8 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				1,25	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,47	Singlete	1 H : CH=N
				1,68-1,85	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>

Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
				2,62	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,7-2,95	Multiplete	3 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>
				6,5	Septete J: 8 cps	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,73	Dobleto J: 8 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
11*	H	H	Bz	1,4	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,48	Singlete	1 H : CH=N
				1,55-1,8	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,55-2,9	Multiplete	9 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				5,19	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
12*	H	Me	Me	1,51	Cuartete J: 2 cps	1 H : CH=N
				1,6-1,85	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,58-2,8	Multiplete	4 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>
				6,31	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>
				6,49	Dobleto J: 2 cps	3 H : CH <sub>3</sub> -N
13*	H	Me	Et	1,53	Cuartete J: 2cps	1 H : CH=N
				1,58-1,8	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,65-2,8	Multiplete	4 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>
				6,33	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>
				6,4	Cuartete desdoblado	
					J: 2 cps y J': 8 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,7	Triplete J': 8 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
14*	H	Me	i-Pr	1,49	Singlete	1 H : CH=N
				1,5-1,75	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,6-2,8	Multiplete	4 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>
				6,35	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
				6,55	Septete J: 8 cps	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,75	Doblete J: 8 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
15*	H	Me	Bz	1,35	Singlete	1 H : CH=N
				1,35-1,6	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,4-2,8	Multiplete	9 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				5,13	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				6,31	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
16*	H	Bz	Me	1,58	Cuartete J: 2 cps	1 H : CH=N
				1,62-1,8	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,66	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,68-3,05	Multiplete	8 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,8	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				6,51	Doblete J: 2 cps	3 H : CH <sub>3</sub> -N
17*	H	Bz	Et	1,55	Singlete	1 H : CH=N
				1,6-1,8	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,63	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>

Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl.licidad	Asignación
18*	H	Bz	i-Pr	2,65-3,05	Multiplete	8 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,79	Singlete	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></u>
				6,37	Cuartete J: 8 cps	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub></u>
				8,69	Triplete	3 H : <u>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub></u>
18*	H	Bz	i-Pr	1,49	Singlete	1 H : CH=N
				1,5-1,8	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,54	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,6-3,05	Multiplete	8 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,72	Singlete	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></u>
				6,52	Septete J: 8 cps	1 H : <u>CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub></u>
19*	H	Bz	Bz	8,71	Dobleto J: 8 cps	6 H : <u>CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub></u>
				1,48	Singlete	1 H : CH=N
				1,5-1,7	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,5-3,1	Multiplete	14 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
20	Me-O	H	Me	4,85	Singlete	2 H : <u>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-N<sup>-</sup>indol</u>
				5,22	Singlete	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></u>
				-1,35	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
20	Me-O	H	Me	1,53	Cuartete J: 2,1 cps	1 H : CH=N
				2,21	Dobleto J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,3	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>

Tabla II ( Continuación )

n°	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
				2,6	Dobleto J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,14	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				6,25	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,59	Dobleto J: 2,1 cps	3 H : CH <sub>3</sub> -N
21	Me-O	H	i-Pr	-1,25	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,51	Singlete	1 H : CH=N
				2,17	Dobleto J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,31	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,64	Dobleto J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,16	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				6,23	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,59	Septete J'': 6 cps	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,8	Dobleto J'': 6 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
22	Me-O	H	Bz	-1,4	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,38	Singlete	1 H : CH=N
				2,14	Dobleto J: 2,8 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,21	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,43-2,83	Multiplete	6 H : H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,14	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,25	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sup>H</sup> <sub>6</sub> <sup>H</sup> <sub>5</sub>
				6,25	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O

Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. cads	Asignación
23*	Me-O	Me	Me	1,58	Cuartete J: 1,5 cps	1 H : CH=N
				2,18	Doblete J': 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,74	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,8	Doblete J": 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,08	Cuartete J': 2,7 y J": 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				6,11	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
				6,3	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,51	Doblete J: 1,5 cps	3 H : CH <sub>3</sub> -N
24*	Me-O	Me	Bz	1,48	Cuartete J: 1,2 cps	1 H : CH=N
				2,07	Doblete J': 2,5 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,5-2,9	Multipl. cads	7 H : H <sub>2</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,08	Cuartete J': 2,5 y J": 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,18	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				6,13	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
				6,29	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
25*	Bz-O	H	Me	1,3	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,54	Cuartete J: 1,5 cps	1 H : CH=N
				2,1	Doblete J': 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,63-2,83	Multipl. cads	7 H : H <sub>2</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,1	Cuartete J': 2,7 y J": 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,01	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,49	Doblete J: 1,5 cps	3 H : CH <sub>3</sub> -N



Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	τ	Multiplicidad	Asignación
26	Bz-O	H	Et	-1,35	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,52	Triplete J: 1,5 cps	1 H : CH=N
				2,08	Dobleto J': 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,29	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,45-2,65	Multiplete	6 H : H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,08	Cuartete J': 2,7 y J'': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,89	Singlete	1 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,45	Cuartete J''': 7,3 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,77	Triplete J''': 7,3 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
27	Bz-O	H	i-Pr	-1,35	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,5	Singlete	1 H : CH=N
				1,98	Dobleto J: 2,8 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,29	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,42-2,57	Multiplete	6 H : H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,03	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,88	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,59	Septete J'': 7 cps	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,78	Dobleto J'': 7 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
27*				0,95	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,57	Singlete	1 H : CH=N
				2,19	Dobleto J: 3 cps	1 H : H <sub>4</sub>

Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl.licidad	Asignación
28	Bz-O	H	Bz	2,5-2,74	Multipl.ete	6 H : H <sub>2</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,89	Doble.ete	1 H : H <sub>7</sub>
				3,17	Cuartete J: 3 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,03	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,54	Septete J": 7 cps	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,72	Doble.ete J": 7 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				-1,37	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,39	Singlete	1 H : CH=N
29	Bz-O	Me	Me	2,01	Doble.ete J: 2,6 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,22	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,45-2,69	Multipl.ete	11 H : H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,06	Cuartete J: 2,6 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,89	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,26	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				1,58	Singlete	1 H : CH=N
				2,11	Doble.ete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,35	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,45-2,65	Multipl.ete	6 H : H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
29	Bz-O	Me	Me	3,03	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,9	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,25	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
				6,59	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N

Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. (cps)	Asignación
29*	Bz-O	Me	Me	1,58	Cuartete J: 2 cps	1 H : CH=N
				2,05	Doblete J': 2,8 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,5-2,64	Multiplete	5 H : H <sub>Ph</sub>
				2,73	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,78	Doblete J": 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,01	Cuartete J': 2,8 y J": 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,86	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,32	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
				6,51	Doblete J: 2 cps	3 H : CH <sub>3</sub> -N
30*	Bz-O	Me	i-Pr	1,47	Singlete	1 H : CH=N
				1,99	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,5-2,64	Multiplete	7 H : H <sub>2</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,98	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,81	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,27	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
				6,44	Septete J": 6 cps	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,72	Doblete J": 6 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
31*	Bz-O	Me	Bz	1,5	Singlete	1 H : CH=N
				1,98	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,58-2,7	Multiplete	12 H : H <sub>2</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>

Tabla II ( Continuación )

nº	X	R	R'	τ	Multiplícidad	Asignación
				4,87	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,18	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
				6,31	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}$ indol

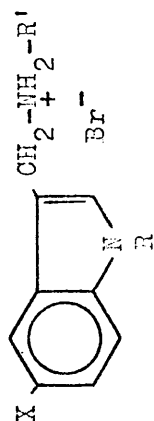


Tabla III

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
32a	H	H	Me	-1,5	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,25	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,1-2,3	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,36	Doblete J: 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,67	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,67-2,98	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,65	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
33a	H	H	Et	7,42	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
				-1,55	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,05	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,1-2,32	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,38	Doblete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,65	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,7-3,02	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,7	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				7	Cuartete J: 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,75	Triplete	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. (cps)	Asignación
34a	H	H	i-Pr	-1,45	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,2	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,1-2,35	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,29	Doble J: 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,36-2,64	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,65-2,96	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,68	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
35a	H	H	Bz	6,62	Septete J: 7 cps	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,66	Doble J: 7 cps	6 H : <u>CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub></u>
				-1,57	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,6	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,15-2,68	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,7-3	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,62	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
36a	H	Me	Me	5,76	Singlete	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></u>
				1,1	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2-2,3	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,45	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,7	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,7-3	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,68	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
37a	H	Me	Et	6,2	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N-indol}$
				7,48	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}$
				1,2	Ancha	2 H : $^+\text{NH}_2$
				2,1-2,3	Multiplete	1 H : $\text{H}_4$
				2,46	Singlete	1 H : $\text{H}_2$
				2,5-2,7	Multiplete	1 H : $\text{H}_7$
				2,7-3	Multiplete	2 H : $\text{H}_5$ $\text{H}_6$
				5,68	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				6,19	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N-indol}$
				7	Cuartete J: 7 cps	2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
38a	H	Me	i-Pr	8,75	Triplete J: 7 cps	3 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
				1,2	Ancha	2 H : $^+\text{NH}_2$
				2,1-2,3	Multiplete	1 H : $\text{H}_4$
				2,39	Singlete	1 H : $\text{H}_2$
				2,4-2,7	Multiplete	1 H : $\text{H}_7$
				2,7-3	Multiplete	2 H : $\text{H}_5$ $\text{H}_6$
				5,71	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				6,21	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N-indol}$
				6,68	Septete J: 7 cps	1 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
				8,66	Doblete J: 7 cps	6 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplícidad	Asignación
39a	H	Me	Bz	0,6 2,1-2,9 5,6 5,75 6,18	Ancha Multiplete Singlete Singlete Singlete	2 H : $^+NH_2$ 10 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub> 2 H : CH <sub>2</sub> -N 2 H : $\underline{CH_2-C_6H_5}$ 3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
40a	H	Bz	Me	1,2 2,05-2,3 2,3-3 2,25 4,51 5,65 7,42	Ancha Multiplete Multiplete Singlete Singlete Singlete Singlete	2 H : $^+NH_2$ 1 H : H <sub>4</sub> 9 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub> 1 H : H <sub>2</sub> 2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> - $\underline{CH_2-N}$ indol 2 H : CH <sub>2</sub> -N 3 H : CH <sub>3</sub> -N
41a	H	Bz	Et	1,15 2-2,3 2,2 2,35-2,6 2,6-2,92 4,5 5,65 6,45 8,75	Ancha Multiplete Singlete Multiplete Multiplete Singlete Singlete Cuartete J: 7 cps Triplete J: 7 cps	2 H : $^+NH_2$ 1 H : H <sub>4</sub> 1 H : H <sub>2</sub> 1 H : H <sub>7</sub> 7 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>Ph</sub> 2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> - $\underline{CH_2-N}$ indol 2 H : CH <sub>2</sub> -N 2 H : $\underline{CH_2-CH_3}$ 3 H : CH <sub>2</sub> - $\underline{CH_3}$



Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	τ	Multiplicidad	Asignación
42a	H	Bz	i-Pr	1,2 2,05-2,3 2,18 2,3-2,6 2,6-2,95 4,5 5,66 6,58 8,65	Ancha Multiplete Singlete Multiplete Multiplete Singlete Singlete Septete J: 7 cps Dobleto J: 7 cps	2 H : ${}^+NH_2$ 1 H : H <sub>4</sub> 1 H : H <sub>2</sub> 1 H : H <sub>7</sub> 7 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>Ph</sub> 2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -N-indol 2 H : CH <sub>2</sub> -N 1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub> 6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
43a	H	Bz	Bz	0,65 2,1-3 2,18 4,5 5,68 5,73	Ancha Multiplete Singlete Singlete Singlete Singlete	2 H : ${}^+NH_2$ 9 H : H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub> 1 H : H <sub>2</sub> 2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -N-indol 2 H : CH <sub>2</sub> -N 2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
45a	Me-O	H	Et	-1,28 1,2 2,41 2,59 2,62 3,2 5,69	Ancha Ancha Dobleto J": 3 cps Dobleto J: 2,8 cps Dobleto J': 9 cps Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps Triplete ancho J": 5 cps	1 H : H <sub>1</sub> 2 H : ${}^+NH_2$ 1 H : H <sub>2</sub> 1 H : H <sub>4</sub> 1 H : H <sub>7</sub> 1 H : H <sub>6</sub> 2 H : CH <sub>2</sub> -N

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
46a	Me-O.	H	i-Pr	6,18	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-O}$
				7	Cuartete ancho J": 7 cps	2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
				8,75	Triplete J": 7 cps	3 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
				-1,38	Ancha	1 H : $\text{H}_1$
				1,28	Ancha	2 H : $\text{NH}_2$
				2,41	Doblete J": 3 cps	1 H : $\text{H}_2$
				2,64	Doblete J: 2,8 cps	1 H : $\text{H}_4$
				2,66	Doblete J": 9 cps	1 H : $\text{H}_7$
				3,22	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : $\text{H}_6$
				5,71	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
47a	Me-O	H	Bz	6,2	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-O}$
				6,67	Septete J": 7 cps	1 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
				8,68	Doblete J": 7 cps	6 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
				-1,4	Ancha	1 H : $\text{H}_1$
				0,63	Ancha	2 H : $\text{NH}_2$
				2,2-2,7	Multiplete	8 H : $\text{H}_2$ $\text{H}_4$ $\text{H}_7$ $\text{H}_{\text{Ph}}$
				3,17	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : $\text{H}_6$
				5,67	Ancha	4 H : $\text{CH}_2\text{-N}$ y $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$
				6,17	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-O}$

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
48a	Me-O	Me		1,16	Ancha	2 H : $^+NH_2$
				2,45	Singlete	1 H : $H_2$
				2,53	Doblete J: 2,8 cps	1 H : $H_4$
				2,57	Doblete J': 9 cps	1 H : $H_7$
				3,12	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : $H_6$
				5,7	Singlete ancho	2 H : $CH_2-N$
				6,16	Singlete	3 H : $CH_3-N_{indol}$
				6,22	Singlete	3 H : $CH_3-O$
49a	Me-O	Me		7,5	Singlete	3 H : $CH_3-N$
				1,22	Ancha	2 H : $^+NH_2$
				2,46	Singlete	1 H : $H_2$
				2,57	Doblete J: 2,8 cps	1 H : $H_4$
				2,63	Doblete J': 9 cps	1 H : $H_7$
				3,15	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : $H_6$
				5,73	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				6,18	Singlete	3 H : $CH_3-N_{indol}$
				6,24	Singlete	3 H : $CH_3-O$
				7,01	Cuartete J": 7 cps	2 H : $CH_2-CH_3$
				8,75	Triplete J": 7 cps	3 H : $CH_2-CH_3$
50a	Me-O	Me	i-Pr	1,18	Ancha	2 H : $^+NH_2$
				2,38	Singlete	1 H : $H_2$

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. (cps)	Asignación
51a	Me-O	Me	Bz	2,54	Doble J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,53	Doble J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,11	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,7	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,17	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
				6,21	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,66	Ancha	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,68	Triplete J": 7 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
52a	Bz-O	H	Me	0,7	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,4-2,7	Multipl. (cps)	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,11	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,66	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,78	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				6,18	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				-1,35	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
52a	Bz-O	H	Me	1,2	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,3-2,7	Multipl. (cps)	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,08	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,81	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,67	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				7,4	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	τ	Multipl. cida	Asignación
53a	Bz-O	H	Et	-1,26	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,27	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,3-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,11	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,82	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,7	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				7	Cuartete J": 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,75	Triplete J": 7 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
54a	Bz-O	H	i-Pr	-1,27	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,28	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,3-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,12	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,84	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,71	Ancha	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,67	Multiplete	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,19	Doblete J": 7 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
55a	Bz-O	H	Bz	-1,35	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,77	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,3-2,7	Multiplete	13 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,18	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,81	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O

Tabla III ) Continuación )

nº	X	R	R'	τ	Multiplicidad	Asignación
56a	Bz-O	Me		5,61	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,77	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				1,25	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,35-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,03	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,8	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,7	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,22	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
				7,46	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
57a	Bz-O	Me	Et	1,15	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,3-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,03	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,8	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,71	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,22	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
				7	Cuartete J": 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,75	Triplete J": 7 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
58a	Bz-O	Me	i-Pr	1,25	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,35-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,04	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>

Tabla III ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplete	Asignación
				4,81	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,72	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				6,23	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}_{\text{indol}}$
				6,68	Septete J": 7 cps	1 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
				8,68	Doblete J": 7 cps	6 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
59a	Bz-O	Me	Bz	0,7	Ancha	2 H : $^+\text{NH}_2$
				2,3-2,85	Multiplete	13 H : $\text{H}_2\text{H}_4\text{H}_7\text{H}_{\text{Ph}}$
				3,05	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : $\text{H}_6$
				4,82	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,63	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				5,77	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
				6,21	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}_{\text{indol}}$

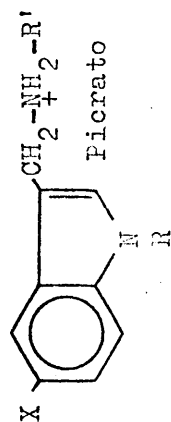


Tabla IV

nº	X	R	R'	τ	Multiplicidad	Asignación
32b	H	H	Me	-1,4	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,4	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				1,5	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,17-2,4	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,47	Doblete J: 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,7	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,7-2,99	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,69	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
33b	H	H	Et	7,39	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
				-1,3	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,4	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				1,5	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,14-2,4	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,47	Doblete J: 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,64	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,64-3	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,68	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N



Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
34b	H	H	i-Pr	-1,3	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,4	Singlete	2 H : H <sub>Pr</sub>
				1,5	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,13-2,37	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,46	Doblete J: 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,7	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,7-3	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,69	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,68	Ancha	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,66	Doblete J': 7 cps	6 H : <u>CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub></u>
35b	H	H	Bz	-1,4	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				1,39	Singlete	2 H : H <sub>Pr</sub>
				2,1-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,7-3	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,63	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,77	Singlete	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></u>

Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
36b	H	Me	Me	1,35	Ancha	2 H : $^+NH_2$
				1,35	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				2,05-2,25	Multiplete	1 H : $H_4$
				2,4	Singlete	1 H : $H_2$
				2,38-2,6	Multiplete	1 H : $H_7$
				2,6-2,9	Multiplete	2 H : $H_5$ $H_6$
				5,65	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				6,17	Singlete	3 H : $CH_3-N_{indol}$
37b	H	Me	Et	7,35	Singlete	3 H : $CH_3-N$
				1,35	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				1,45	Ancha	2 H : $^+NH_2$
				2,05-2,25	Multiplete	1 H : $H_4$
				2,45	Singlete	1 H : $H_2$
				2,4-2,65	Multiplete	1 H : $H_7$
				2,65-3	Multiplete	2 H : $H_5$ $H_6$
				5,65	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				6,16	Singlete	3 H : $CH_3-N_{indol}$
				7	Multiplete	2 H : $CH_2-CH_3$
				8,76	Triplete J: 7 cps	3 H : $CH_2-CH_3$

Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl.licidad	Asignación
38b	H	Me	i-Pr	1,34	Singlete	2 H : H <sub>Ph</sub>
				1,4	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,05-2,25	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,43	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,35-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,67-2,9	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,63	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,12	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
39b	H	Me	Bz	6,5	Multiplete	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,65	Doblete J: 7 cps	6 H : <u>CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub></u>
				0,92	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				1,38	Singlete	2 H : H <sub>Ph</sub>
				2,05-2,9	Multiplete	10 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				5,62	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,75	Singlete	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub></u>
				6,17	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
40b	H	Bz	Me	1,3	Singlete	2 H : H <sub>Ph</sub>
				1,5	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,1-2,4	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,29	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,9	Multiplete	8 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>

Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
41b	H	Dz	Et	4,5	Singlete	2 H : $C_6H_5-CH_2-N$ indol
				5,65	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				7,37	Singlete	3 H : $CH_3-N$
				1,4	Singlete	2 H : $H_{Fi}$
				1,45	Ancha	2 H : $+NH_2$
				2,1-2,4	Multiplete	1 H : $H_4$
				2,35	Singlete	1 H : $H_2$
				2,4-2,92	Multiplete	8 H : $H_5$ $H_6$ $H_7$ $H_{Ph}$
				4,53	Singlete	2 H : $C_6H_5-CH_2-N$ indol
				5,66	Singlete	2 H : $CH_2-N$
44b	Me-O	H	Me	6,95	Cuartete J: 7 cps	2 H : $CH_2-CH_3$
				8,76	Triplete J: 7 cps	3 H : $CH_2-CH_3$
				-1,2	Ancha	1 H : $H_1$
				1,35	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				1,54	Ancha	2 H : $+NH_2$
				2,49	Doblete J: 2,7 cps	1 H : $H_4$
				2,63	Doblete J': 9 cps	1 H : $H_7$
				2,68	Singlete	1 H : $H_2$
				3,18	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : $H_6$
				5,7	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				6,18	Singlete	3 H : $CH_3-O$
				7,45	Singlete	3 H : $CH_3-N$

Tabla IV ( Continuación )

n°	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
45b	Me-O	H	Et	-1,19	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,35	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				1,51	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,49	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,61	Doblete J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				2,7	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				3,15	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,68	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,17	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,94	Cuartete J": 7 cps	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub></u>
				8,76	Triplete J": 7 cps	3 H : <u>CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub></u>
46b	Me-O	H	i-Pr	-1,2	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,38	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				1,55	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,5	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,63	Doblete J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				2,76	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				3,18	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,7	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,59	Ancha	1 H : <u>CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub></u>
				8,68	Doblete J": 7 cps	6 H : <u>CH<sub>3</sub>-CH-CH<sub>3</sub></u>

Parte IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
47b	Me-O	H	Bz	-1,23 1 1,37 2,3-2,83 3,16 5,7 6,78	Ancha Ancha Singlete Multiplete Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps Ancha Singlete	1 H : H <sub>1</sub> 2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> 2 H : H <sub>Fi</sub> 8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub> 1 H : H <sub>6</sub> 4 H : CH <sub>2</sub> -N y C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> 3 H : CH <sub>3</sub> -O
48b	Me-O	Me	Me	1,38 1,5 2,5-2,68 3,13 5,7 6,18 6,2 7,4	Singlete Ancha Multiplete Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps Singlete Singlete Singlete Singlete	2 H : H <sub>Fi</sub> 2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> 3 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> 1 H : H <sub>6</sub> 2 H : CH <sub>2</sub> -N 3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup> 3 H : CH <sub>3</sub> -O 3 H : CH <sub>3</sub> -N
49b	Me-O	Me	Et	1,3 1,45 2,47 2,55 2,63 3,08	Singlete Ancha Singlete Doblete J: 9 cps Doblete J': 2,8 cps Cuartete J': 2,8 y J: 9 cps	2 H : H <sub>Fi</sub> 2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub> 1 H : H <sub>2</sub> 1 H : H <sub>7</sub> 1 H : H <sub>4</sub> 1 H : H <sub>6</sub>

Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
				5,69	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,17	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N-indol
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,96	Cuartete J": 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,78	Triplete J": 7 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
50b	Me-O	Me	i-Pr	1,4	Singlete	2 H : H <sub>pi</sub>
				1,6	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				2,53	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,61	Dobleto J: 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				2,73	Dobleto J': 2,8 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				3,14	Cuartete J: 9 y J': 2,8 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,71	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N-indol
				6,22	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,61	Ancha	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,69	Dobleto J": 7 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
51b	Me-O	Me	Bz	1,05	Ancha	2 H : <sup>+</sup> NH <sub>2</sub>
				1,34	Singlete	2 H : H <sub>pi</sub>
				2,47	Singlete	6 H : H <sub>2</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,57	Dobleto J: 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				2,63	Dobleto J': 2,8 cps	1 H : H <sub>4</sub>

Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
53b	Bz-O	H	Et	3,06	Cuartete J: 9 y J': 2,8 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,63	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,74	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				6,17	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
				6,18	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
53b	Bz-O	H	Et	-1,21	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,36	Singlete	2 H : H <sub>PI</sub>
				1,5	Ancha	2 H : +NH <sub>2</sub>
				2,4-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,08	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,85	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,69	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,97	Cuartete J": 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,78	Triplete J": 7 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
54b	Bz-O	H	i-Pr	-1,22	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				1,37	Singlete	2 H : H <sub>PI</sub>
				1,57	Ancha	2 H : +NH <sub>2</sub>
				2,4-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,08	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,85	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,7	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N



Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. lidad	Asignación
				6,6	Ancha	1 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
				8,67	Doblele J": 7 cps	6 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
55b	Bz-O	H	Bz	-1,25	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,95	Ancha	2 H : $^+\text{NH}_2$
				1,37	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				2,4-2,7	Multipl. lidad	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,09	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,85	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,7	Ancha	4 H : $\text{CH}_2\text{-N}$ y $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$
56b	Bz-O	Me	Me	1,35	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				1,6	Ancha	2 H : $^+\text{NH}_2$
				2,4-2,7	Multipl. lidad	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,01	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,85	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,7	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				6,2	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}$ indol
				7,42	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}$
57b	Bz-O	Me	Et	1,4	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				1,5	Ancha	2 H : $^+\text{NH}_2$
				2,4-2,7	Multipl. lidad	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,02	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>

Tabla IV ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
58b	Bz-O	Me	i-Pr	4,84	Singlete	2 H : $C_6H_5-\underline{CH_2}-O$
				5,7	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				6,21	Singlete	3 H : $CH_3-N$ indol
				6,99	Cuartete J": 7 cps	2 H : $\underline{CH_2}-CH_3$
				8,78	Triplete J": 7 cps	3 H : $CH_2-\underline{CH_3}$
				1,36	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				1,58	Ancha	2 H : $+NH_2$
				2,4-2,7	Multiplete	8 H : $H_2 H_4 H_7 H_{Ph}$
				2,99	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : $H_6$
				4,71	Singlete	2 H : $C_6H_5-\underline{CH_2}-O$
				5,66	Ancha	2 H : $CH_2-H$
				6,19	Singlete	3 H : $CH_3-N$ indol
				6,55	Ancha	1 H : $CH_3-\underline{CH}-CH_3$
				8,69	Dobleto J": 7 cps	6 H : $\underline{CH_3}-CH-\underline{CH_3}$
59b	Bz-O	Me	Bz	1	Ancha	2 H : $+NH_2$
				1,38	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				2,4-2,7	Multiplete	8 H : $H_2 H_4 H_7 H_{Ph}$
				3	Cuartete J: 2,8 y J': 9 cps	1 H : $H_6$
				4,85	Singlete	2 H : $C_6H_5-\underline{CH_2}-O$
				5,72	Ancha	4 H : $CH_2-N$ y $\underline{CH_2}-C_6H_5$
				6,19	Singlete	3 H : $CH_3-N$ indol

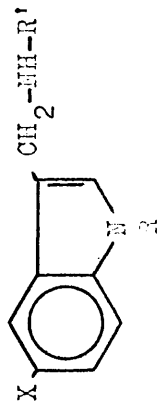


Tabla V

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
35c*	H	H	Bz	1,55	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				2,3-2,5	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,6-2,87	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,03	Multiplete	1 H : H <sub>6</sub>
				6,02	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,5	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				8,28	Singlete	1 H : NH
36c*	H	Me	Me	2,1-2,4	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,63-2,87	Multiplete	3 H : H <sub>2</sub> H <sub>5</sub> H <sub>7</sub>
				2,91	Multiplete	1 H : H <sub>6</sub>
				6,05	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,25	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sub>indol</sub>
				7,5	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
				8,34	Singlete	1 H : NH
44c	Me-O	H	Me	-0,76	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				2,7	Doblete J: 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				2,8	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>

Tabla V ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. (cps)	Asignación
				2,85	Doblete J: 2,8 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				3,23	Cuartete J: 9 y J': 2,8 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				6,23	Singlete	5 H : CH <sub>2</sub> -N y CH <sub>3</sub> -O
				7,65	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
				7,75	Ancha	1 H : NH
55c*	Bz-O	H	Bz	1,63	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				2,45-3,25	Multiplete	14 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,94	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				6,05	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,23	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				8,17	Ancha	1 H : NH

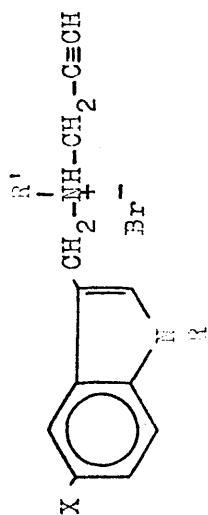


Tabla VI

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
61a	H	H	Et	-1,7 -0,25 2,1-2,3 2,35-2,6 2,6-2,92 5,38 5,89 6,02 6,7 8,63	Ancha Ancha Multiplete Multiplete Multiplete Singlete Dobleto J: 2 cps Triplete J: 2 cps Cuarteto J': 7 cps Triplete J': 7 cps	1 H : H <sub>1</sub> 1 H : <sup>+</sup> NH 2 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> 1 H : H <sub>7</sub> 2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> 2 H : CH <sub>2</sub> -N 2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH 1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH 2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> 3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
62a	H	H	i-Pr	-1,65 0 2,1-2,3 2,4-2,6 2,7-2,92 5,4 5,91 6,09	Ancha Ancha Multiplete Multiplete Multiplete Ancha Singlete ancho Triplete J: 3 cps	1 H : H <sub>1</sub> 1 H : <sup>+</sup> NH 2 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> 1 H : H <sub>7</sub> 2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> 2 H : CH <sub>2</sub> -N 2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH 1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH

Tabla VI ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
63a	H	H	Bz	6,54	Ancha	1 H : $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$
				8,56	Doblete J' : 7 cps	6 H : $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_3$
				-1,75	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				-0,5	Ancha	1 H : $\text{NH}^+$
				2,1-2,55	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				2,7-2,95	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,3	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
				5,43	Ancha	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				5,94	Singlete	1 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,17	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
64a	H	Me	Me	-0,42	Ancha	1 H : $\text{NH}^+$
				1,95-2,13	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,27	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,6-2,9	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,35	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				5,8	Doblete J : 2 cps	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6	Triplete J : 2 cps	1 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,15	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}^{\text{indol}}$
				7,17	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}$

Tabla VI ( Continuación )

nº	X	R	R'	τ	Multiplicidad	Asignación
65a	H	Me	Et	-0,4	Ancha	1 H : $^+NH$
				2-2,2	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,25	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,3-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,6-2,95	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,4	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,9	Doblete J: 2 cps	2 H : $\underline{CH_2-C\equiv CH}$
				6	Triplete J: 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> - $\underline{C\equiv CH}$
				6,13	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>
				6,71	Cuartete J: 7 cps	2 H : $\underline{CH_2-CH_3}$
66a	H	Me	i-Pr	8,64	Triplete J: 7 cps	3 H : $\underline{CH_2-CH_3}$
				-0,2	Ancha	1 H : $^+NH$
				2,1-2,3	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,23	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,35-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,6-2,9	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,4	Ancha	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,9	Ancha	2 H : $\underline{CH_2-C\equiv CH}$
				6,05	Singlete	1 H : CH <sub>2</sub> - $\underline{C\equiv CH}$
				6,15	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>
				6,4	Ancha	1 H : CH <sub>3</sub> - $\underline{CH-CH_3}$
				8,55	Doblete J: 7 cps	6 H : $\underline{CH_3-CH-CH_3}$

Tabla VI ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
67a	H	Me	Bz	0,3	Ancha	1 H : $^{+}NH$
				2,1-3	Multiplete	9 H : H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> $\frac{H}{Ph}$
				2,28	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				5,34	Singlete	2 H : $\underline{CH_2-C_6H_5}$
				5,5	Singlete	2 H : $\underline{CH_2-N}$
				5,95	Singlete ancho	2 H : $\underline{CH_2-C\equiv CH}$
				6,12	Singlete	4 H : $\underline{CH_2-C\equiv CH}$ y $\underline{CH_3-N}$ indol
68a	H	Bz	Me	-0,4	Ancha	1 H : $^{+}NH$
				2-2,3	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,15	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,3-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,6-3,1	Multiplete	7 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> $\frac{H}{Ph}$
				4,5	Singlete	2 H : $\underline{C_6H_5-CH_2-N}$ indol
				5,38	Singlete	2 H : $\underline{CH_2-N}$
				5,84	Doblete J: 2 cps	2 H : $\underline{CH_2-C\equiv CH}$
				6,05	Triplete J: 2 cps	1 H : $\underline{CH_2-C\equiv CH}$
				7,18	Singlete	3 H : $\underline{CH_3-N}$
69a	H	Bz	Et	-0,4	Ancha	1 H : $^{+}NH$
				2-2,26	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,08	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,3-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,6-2,9	Multiplete	7 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> $\frac{H}{Ph}$



Tabla VI ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplícidad	Asignación
70a				4,48	Singlete	2 H : $C_6H_5-CH_2-N$ indol
				5,37	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				5,88	Singlete ancho	2 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,03	Singlete ancho	1 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,7	Quartete J: 7 cps	2 H : $CH_2-CH_3$
				8,68	Triplete J: 7 cps	3 H : $CH_2-CH_3$
				-0,1	Ancha	1 H : $+NH$
				2,1	Singlete	1 H : $H_2$
71a				2,2-2,9	Multiplete	9 H : $H_4 H_5 H_6 H_7 H_{Ph}$
				4,5	Singlete	2 H : $C_6H_5-CH_2-N$ indol
				5,4	Singlete ancho	2 H : $CH_2-N$
				5,9	Singlete ancho	2 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,08	Singlete ancho	1 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,25	Ancha	1 H : $CH_3-CH-CH_3$
				8,55	Doblete J: 7 cps	6 H : $CH_3-CH-CH_3$
				-0,45	Ancha	1 H : $+NH$
				2,1	Singlete	1 H : $H_2$
				2,1-3	Multiplete	14 H : $H_4 H_5 H_6 H_7 H_{Ph}$
				4,48	Singlete	2 H : $C_6H_5-CH_2-N$ indol
				5,32	Singlete	2 H : $CH_2-C_6H_5$
				5,45	Singlete	2 H : $CH_2-N$

Tabla VI ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
80a	Bz-O	H	Et	5,95	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,05	Singlete	1 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				-1,5	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0	Ancha	1 H : $\text{NH}$
				2,3-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,07	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,82	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,46	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-H}$
				5,98	Singlete ancho	3 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,75	Ancha	2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
81a	Bz-O	H	i-Pr	8,69	Triplete J": 7 cps	3 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
				-1,45	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0	Ancha	1 H : $\text{NH}$
				2,3-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,07	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,81	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,41	Ancha	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				6	Ancha ( dos picos )	3 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,48	Ancha	1 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
				8,56	Doblete J": 7 cps	6 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$

Tabla VI ( Continuación )

n°	X	R	R'	$\tau$	Multiplícidad	Asignación
82a	Bz-O	H	Bz	-1,55	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,56	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				2,25-2,75	Multiplete	13 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,1	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,88	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,4	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				5,5	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,97	Singlete	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,15	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH

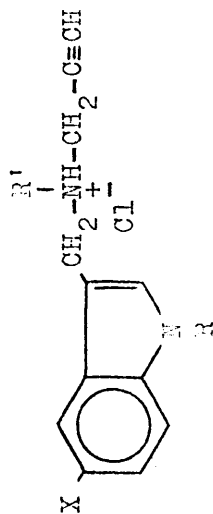


Tabla VII

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
60a	H	H	Me	-1,8	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				-1,4	Ancha	1 H : $\text{NH}^+$
				2,05-2,3	Multiplete	2 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
				2,4-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,75-2,95	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,46	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,95	Doblete J: 2 cps	2 H : <u>CH<sub>2</sub>-C≡CH</u>
72a	Me-O	H	Me	6,1	Triplete J: 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				7,23	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
				-1,63	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				-1,5	Ancha	1 H : $\text{NH}^+$
				2,34	Doblete J: 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,54	Doblete J': 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,6	Doblete J'': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,18	Cuartete J': 2,7 y J'': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,5	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,9-6,1	Multiplete	3 H : <u>CH<sub>2</sub>-C≡CH</u>
				6,19	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O

Tabla VII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
73a	Me-O	H	Et	-1,59	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				-1,5	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				2,33	Dobleto J'': 3 cps	1 H : H <sub>2</sub>
				2,59	Dobleto J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,62	Dobleto J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,19	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,51	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -H
				6,06	Singlete	3 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,66	Cuartete J'': 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
74a	Me-O	H	Bz	8,63	Triplete J'': 7 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				-1,65	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				-0,35	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				2,2-2,7	Multiplete	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,2	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,45	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				5,5	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6	Triplete J'': 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C CH
				6,21	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,22	Ancha	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
75a	Me-O	Me	Me	2,38	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,5	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH

Tabla VII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. d.	Asignación
76a	Me-O	Me	Et	2,51	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,53	Doblete J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,1	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,52	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,95-6,15	Multipl. d.	3 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,18	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N-indol
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				7,25	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
				-1,67	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				2,38	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
77a	Me-O	Me	i-Pr	2,54	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>
				2,6	Doblete J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,13	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,53	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,08	Singlete	3 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N-indol
				6,22	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,78	Cuartete J": 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,64	Triplete J": 7 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				-1,3	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
77a	Me-O	Me	i-Pr	2,31	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,57	Doblete J: 2,7 cps	1 H : H <sub>4</sub>

Tabla VII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. J'	Asignación
78a	Me-O	Me	Bz	2,58	Dobleto J': 9 cps	1 H : H <sub>7</sub>
				3,13	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,5	Ancha	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6,1	Singlete	3 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,18	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
				6,21	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,5	Ancha	1 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
				8,56	Dobleto J": 7 cps	6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
78a	Me-O	Me	Bz	-1,9	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				2,05-2,65	Multipl. J'	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,08	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				5,45	Ancha	4 H : CH <sub>2</sub> -N y CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				5,95	Singlete	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,16	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
				6,18	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -O
				6,21	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
79a	Bz-O	H	Me	-1,7	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				-1,62	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				2,2-2,66	Multipl. J'	8 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,06	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,79	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,46	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N

Tabla VII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. (cps)	Asignación
				5,98	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,03	Singlete	1 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				7,24	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}$
83a	Bz-O. Me	Me		-1,54	Ancha	1 H : $^+\text{NH}$
				2,3-2,76	Multipl. (cps)	8 H : $\text{H}_2\text{H}_4\text{H}_7\text{H}_{\text{Ph}}$
				3,04	Quartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : $\text{H}_6$
				4,82	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,52	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				6,01	Doblete J": 3 cps	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,07	Triplete J": 3 cps	1 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,23	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}_{\text{indol}}$
				7,28	Singlete	3 H : $\text{CH}_3\text{-N}$
84a	Bz-O Me	Et		-1,7	Ancha	1 H : $^+\text{NH}$
				2,3-2,8	Multipl. (cps)	8 H : $\text{H}_2\text{H}_4\text{H}_7\text{H}_{\text{Ph}}$
				3	Quartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : $\text{H}_6$
				4,79	Singlete	2 H : $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O}$
				5,52	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				6,05	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,2	Singlete	4 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ y $\text{CH}_3\text{-N}_{\text{indol}}$
				6,84	Quartete J": 7 cps	2 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$
				8,68	Triplete J": 7 cps	3 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_3$



Tabla VII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
35a	Bz-O	Me	Bz	-1,9	Ancha	1 H : $^+NH$
				2,2-2,8	Multiplete	13 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
				3,03	Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
				4,81	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
				5,46	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
				5,55	Ancha	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				6	Singlete	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,2	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N <sup>indol</sup>
				6,22	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH

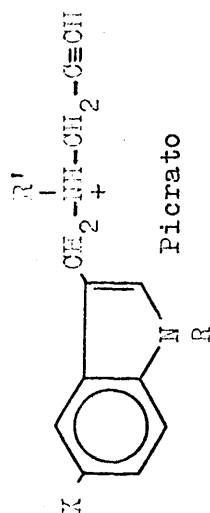


Tabla VIII

nº	X	R	R'	τ	Multiplicidad	Asignación
60b	H	H	Me	-1,55	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				1,36	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				2,1-2,42	Multiplete	2 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub>
				2,42-2,63	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,7-2,95	Multiplete	2 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub>
				5,44	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,9	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,1	Triplete J: 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				7,17	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
61b	H	H	Et	-1,55	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
				0,16	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				1,36	Singlete	2 H : H <sub>Pi</sub>
				2,12-2,9	Multiplete	5 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>
				5,42	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,93	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,05	Triplete J: 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,76	Ancha	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

Tabla VIII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multipl. J'	Asignación
62b	H	H	i-Pr	8,66	Triplete J': 7 cps	3 H : $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$
				-1,6	Ancha	1 H : $\text{H}_1$
				0,3	Ancha	1 H : $\text{H}^+\text{NH}$
				1,36	Singlete	2 H : $\text{H}_{\text{Pi}}$
				2,15-2,4	Multiplete	2 H : $\text{H}_2\text{H}_4$
				2,4-2,6	Multiplete	1 H : $\text{H}_7$
				2,6-2,95	Multiplete	2 H : $\text{H}_5\text{H}_6$
				5,37	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				5,9	Ancha	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,11	Triplete J: 2 cps	1 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,38	Ancha	1 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
				8,55	Dobleto J': 7 cps	6 H : $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_3$
63b	H	H	Bz	-1,75	Ancha	1 H : $\text{H}_1$
				-0,3	Ancha	1 H : $\text{H}^+\text{NH}$
				1,36	Singlete	2 H : $\text{H}_{\text{Pi}}$
				2,2-2,6	Multiplete	8 H : $\text{H}_2\text{H}_4\text{H}_7\text{H}_{\text{Ph}}$
				2,6-2,95	Multiplete	2 H : $\text{H}_5\text{H}_6$
				5,35	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$
				5,49	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-N}$
				5,99	Triplete J: 2 cps	1 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$
				6,1	Singlete	2 H : $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$

Tabla VIII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
64b	H	Me	Me	-0,4	Ancha	1 H : $^+NH$
				1,38	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				2,05-2,35	Multiplete	1 H : $H_4$
				2,39	Singlete	1 H : $H_2$
				2,4-2,6	Multiplete	1 H : $H_7$
				2,6-2,9	Multiplete	2 H : $H_5$ $H_6$
				5,45	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				5,95	Doblete J: 2 cps	2 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,09	Triplete J: 2 cps	1 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,15	Singlete	3 H : $CH_3-N$ indol
65b	H	Me	Et	7,2	Singlete	3 H : $CH_3-N$
				-0,4	Ancha	1 H : $^+NH$
				1,36	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				2,1-2,4	Multiplete	1 H : $H_4$
				2,34	Singlete	1 H : $H_2$
				2,35-2,6	Multiplete	1 H : $H_7$
				2,6-2,9	Multiplete	2 H : $H_5$ $H_6$
				5,41	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				5,9	Doblete J: 2 cps	2 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,08	Triplete J: 2 cps	1 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,12	Singlete	3 H : $CH_3-N$ indol
				6,71	Cuarteto J': 7 cps	2 H : $CH_2-CH_3$
				8,67	Triplete J': 7 cps	3 H : $CH_2-CH_3$

Tabla VIII ( Continuación )

nº	X	R	R'	$\tau$	Multiplicidad	Asignación
66b	H	Me	i-Pr	0,3	Ancha	1 H : $^+NH$
				1,4	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				2,1-2,4	Multiplete	1 H : $H_4$
				2,35	Singlete	1 H : $H_2$
				2,4-2,6	Multiplete	1 H : $H_7$
				2,6-2,9	Multiplete	2 H : $H_5$ $H_6$
				5,45	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				5,9	Singlete	2 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,12	Singlete	4 H : $CH_2-C\equiv CH$ y $CH_3-N$ indol
				6,55	Ancha	1 H : $CH_3-CH-CH_3$
67b	H	Me	Bz	8,55	Doblete J: 7 cps	6 H : $CH_3-CH-CH_3$
				1,36	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
				2,2-2,6	Multiplete	9 H : $H_2$ $H_4$ $H_7$ $H_{Ph}$ y $^+NH$
				2,65-2,9	Multiplete	2 H : $H_5$ $H_6$
				5,38	Singlete	2 H : $CH_2-C_6H_5$
				5,49	Singlete	2 H : $CH_2-N$
				5,98	Doblete J: 2 cps	2 H : $CH_2-C\equiv CH$
				6,11	Singlete	4 H : $CH_2-C\equiv CH$ y $CH_3-N$ indol
				-0,3	Ancha	1 H : $^+NH$
				1,4	Singlete	2 H : $H_{Pi}$
68b	H	Bz	Me	2,1-2,4	Multiplete	1 H : $H_4$
				2,24	Singlete	1 H : $H_2$

Tabla VIII ( Continuación )

n°	X	R	R'	$\tau$	Multipl. (cps)	Asignación
				2,4-2,6	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,6-2,9	Multiplete	7 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,51	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -N indol
				5,44	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,85	Doblete J: 2 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,1	Triplete J: 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				7,17	Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
69b	H	Bz	Et	0,05	Ancha	1 H : <sup>+</sup> NH
				1,38	Singlete	2 H : H <sub>Ph</sub>
				2,1-2,27	Multiplete	1 H : H <sub>4</sub>
				2,2	Singlete	1 H : H <sub>2</sub>
				2,4-2,57	Multiplete	1 H : H <sub>7</sub>
				2,59-3	Multiplete	7 H : H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>Ph</sub>
				4,51	Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -N indol
				5,43	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
				5,92	Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,06	Triplete J: 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
				6,69	Cuartete J': 7 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
				8,62	Triplete J': 7 cps	3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>

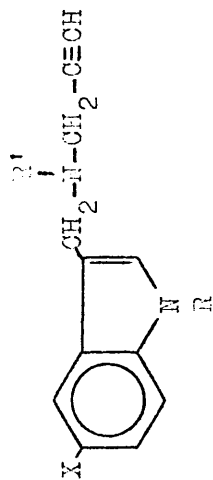


Tabla IX

nº	X	R	R'	τ	Multiplicidad	Asignación
61c*	H	H	Et	1,75 2,12-2,4 2,65-3 6,2 6,65 7,36 7,8 8,9	Ancha Multiplete Multiplete Singlete Doblete J: 2 cps Cuartete J': 7 cps Triplete J: 2 cps Triplete J': 7 cps	1 H : H <sub>1</sub> 1 H } 4 H } H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> 2 H : CH <sub>2</sub> -N 2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH 2 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub> 1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH 3 H : CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
62c*	H	H	i-Pr	1,9 2,1-2,3 2,7-3 6,1 6,63 6,91 7,8 8,78	Ancha Multiplete Multiplete Singlete Doblete J: 2 cps Septete J': 7 cps Triplete J: 2 cps Doblete J': 7 cps	1 H : H <sub>1</sub> 1 H } 4 H } H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub> 2 H : CH <sub>2</sub> -N 2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH 1 H : CH <sub>2</sub> -CH-CH <sub>3</sub> 1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH 6 H : CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>
64c*	H	Me	Me	2,1-2,4 2,7-3,13	Multiplete Multiplete	1 H } 4 H } H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>5</sub> H <sub>6</sub> H <sub>7</sub>

Tabla IX ( Continuación )

nº	X	R	R'	τ	Multiplícidad	Asignación
6,25					Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
6,37					Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N indol
6,7					Doblete J: 2 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
7,65					Singlete	3 H : CH <sub>3</sub> -N
7,82					Triplete J: 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
83c*	Bz-O	H	Bz	2,03	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
2,4-2,9					Multiplete	13 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
3,06					Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
4,88					Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
6,15					Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
6,27					Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
6,69					Doblete J": 2 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
7,72					Triplete J": 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
83c				-0,81	Ancha	1 H : H <sub>1</sub>
2,4-3					Multiplete	13 H : H <sub>2</sub> H <sub>4</sub> H <sub>7</sub> H <sub>Ph</sub>
3,16					Cuartete J: 2,7 y J': 9 cps	1 H : H <sub>6</sub>
4,92					Singlete	2 H : C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O
6,26					Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
6,34					Singlete	2 H : CH <sub>2</sub> -N
6,69					Triplete J": 2 cps	1 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH
6,81					Doblete J": 2 cps	2 H : CH <sub>2</sub> -C≡CH



### RESUMEN Y CONCLUSIONES

El trabajo experimental que se resume en esta memoria como Tesis Doctoral, forma parte de la labor investigadora que se viene realizando en la Sección de Enzimoquímica, Departamento de Productos Naturales, del Instituto de Química Orgánica General ( Patronato " Juan de la Cierva ", C.S.I.C..Madrid ), sobre síntesis y estudio de inhibidores de la desaminación oxidativa catalizada por monoaminooxidasa ( MAO ) de aminas biógenas, en busca de nuevos productos de posible interés biológico y terapéutico.

El objeto de esta memoria es exponer nuestros resultados sobre la síntesis y estudio como inhibidores de MAO mitocondrial de una serie de propinilaminas indólicas referibles a la estructura general de 3-(N-alquil-N-(2-propinil)-aminometil)-indoles. Todos los productos han sido satisfactoriamente caracterizados por purificación hasta constancia de propiedades y análisis elemental, espectro IR y RMN, de conformidad con lo previsto.

Muy poco después de iniciado nuestro trabajo ( 1.969 ) una publicación ( 1.969 ) describe la preparación del 3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol, uno de los productos programados para nuestro trabajo, y que se describe como inhibidor de MAO. Esta es la única referencia bibliográfica que conocemos sobre los compuestos que hemos estudiado.

A continuación resumimos las principales conclusiones de nuestro trabajo:

1.- A partir de indol y por formilación con dimetilformamida y oxiclорuro de fósforo, según método conocido, se prepara ( 97 % ) indol-3-aldehido. Así mismo, por N-alquilación de indol-3-aldehido con yoduro de metilo en presencia de terc-butilato de potasio, y con cloruro de bencilo en presencia de carbonato de potasio anhidro, se obtienen 1-metil-indol-3-aldehido ( 81 % ) y 1-bencil-indol-3-aldehido ( 95 % ), respectivamente.

2.- A partir de p-anisidina y  $\alpha$ -metil acetilacetato de etilo, modificando en parte un método descrito, se preparan sucesivamente 5-metoxi-indol-2-carboxilato de etilo ( 62 % ), ácido 5-metoxi-indol-2-carboxílico ( 93 % ), 5-metoxi-indol ( 90 % ), 5-metoxi-indol-3-aldehído ( 94 % ) y 1-metil-5-metoxi-indol-3-aldehído ( 80 % ). También, y por una secuencia de reacciones paralela a la anterior, a partir de p-benciloxi-anilina y  $\alpha$ -metil acetilacetato de etilo, se preparan 5-benciloxi-indol-2-carboxilato de etilo ( 60 % ), ácido 5-benciloxi-indol-2-carboxílico ( 95 % ), 5-benciloxi-indol ( 90 % ), 5-benciloxi-indol-3-aldehído ( 86 % ) y 1-metil-5-benciloxi-indol-3-aldehído ( 77 % ).

3.- Por una condensación con eliminación de agua de los siete aldehídos mencionados en las conclusiones 1 y 2, con diversas aminas primarias ( metilamina, etilamina, isopropilamina y bencilamina ) se preparan las 28 azometinas ( bases de Schiff ) correspondientes, con rendimientos de 50-100 %. Sólomente tres de estos compuestos fueron hallados descritos en la bibliografía.

4.- Para la preparación de los compuestos descritos en la conclusión 3, se han empleado diversos procedimientos: a) condensación de la amina con el aldehído en medio acuoso y extracción del producto con benceno ( 10 productos ); b) condensación de ambos reactivos en dimetilformamida anhidra y presencia de un tamiz molecular ( 3 productos ) o de modo análogo en benceno o etanol anhidros ( 13 productos ); c) reacción en tubo cerrado ( 2 productos ). Excepto cuatro de estos productos que se obtienen como aceites no destilables, todos los demás son sólidos que han sido satisfactoriamente caracterizados.

5.- Por reducción con borohidruro de sodio ( 1 mol ) de la correspondiente azometina, se han obtenido las 28 aminas secundarias correspondientes, con rendimientos del 40-85 %, cuyas estructuras son referibles a 3-(N-alquil-aminometil)-indoles, en los que el alquilo viene representado por metilo, etilo, isopropilo y bencilo, y el sistema indólico por indol, 1-metil-indol, 1-bencil-indol, 5-metoxi-indol, 1-metil-5-metoxi-indol, 5-benciloxi-indol y 1-metil-5-benciloxi-indol.

6.- La reacción descrita en la conclusión 5, se si-

que en todos los casos en función del tiempo por cromatografía en capa fina, sobre placas de gel de sílice, con cloroformo/trietilamina como disolvente. La reacción se detiene en cada caso al tiempo óptimo mínimo ( 15 minutos a 6 horas ). Se dan los Rf de cada producto en aquel sistema. Algunas, pocas, de las aminas secundarias descritas en el apartado 5, son sólidos y se caracterizan satisfactoriamente por su análisis y espectros de IR y RMN. Las más se obtienen como aceites no destilables. De todas ellas se preparan los correspondientes hidrobromuros y picratos, que se caracterizan por su análisis y espectros IR y RMN.

7.- Por reacción de las aminas secundarias descritas en la conclusión 5 o de sus sales, descritas en la 6, en presencia de terc-butilamina en ligero exceso, con bromuro de propargilo, se han obtenido 26 aminas terciarias, con estructura referible a 3-(N-alkil-N-(2-propinil)-aminometil)-indoles, en los que los radicales alquilo y sistemas indólicos son los mismos mencionados en la conclusión 5. No obstante, falló la obtención de 5-metoxi-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol y de 1-metil-5-benciloxi-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol.

8.- La reacción descrita en el apartado anterior es compleja y va acompañada de formación de sales de amonio cuaternario y productos que suponemos 3,3'-bis-(indolilmetil)-aminas y sus sales. La reacción se sigue en todo caso por cromatografía en capa fina de gel de sílice, con cloroformo/trietilamina como disolvente y se detiene en cada caso al tiempo óptimo ( 1 a 70 horas a temperatura ambiente ). Los productos se purifican y aislan por cromatografía en capa preparativa. Son, en general, sólidos y se caracterizan a través de la preparación de sus respectivos hidroccloruros y picratos. Los rendimientos son del 50-75 %.

9.- La mayor parte de las aminas terciarias descritas en las conclusiones 7 y 8, particularmente los hidroccloruros, son poco estables e higroscópicos. A temperatura ambiente descomponen. El estudio realizado sobre la preparación del hidroccloruro de 1-metil-5-benciloxi-3-(N-isopropil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol, condujo sólamente a la caracterización del hidroccloruro de N-isopropil-(2-propinil)-

amina, producido, sin duda, por escisión de la amina terciaria preformada.

10.- Se hace una discusión comparativa y detallada de los espectros IR y RMN de todos los productos obtenidos. Los datos de los espectros de RMN se dan como Apéndice adecuadamente tabulados.

11.- Todas las aminas secundarias ( 28 productos ) descritas en las conclusiones 5 y 6, bien como bases libres o algunas de sus sales, así como las aminas terciarias ( 26 productos ), descritas en las conclusiones 7 a 9, fueron ensayadas " in vitro " como inhibidores de monoaminooxidasa ( MAO ) mitocondrial de hígado de vacuno. Los ensayos se realizaron con tiramina (  $10^{-2}$  M ) como sustrato, a pH 7,2, empleando el método manométrico con un aparato Warburg para la determinación del oxígeno consumido por la reacción enzimática, y blancos adecuados. Los resultados se tabulan expresados en % de inhibición a concentración  $5 \times 10^{-4}$  M, y para los productos más activos como  $I_{50}$  = concentración de inhibidor que bajo las condiciones de ensayo produce 50 % de inhibición y valores de X = actividad relativa a Pargilina en %.

12.- Se hace una breve discusión de las relaciones estructura-actividad de los productos como inhibidores de MAO. Dos de los productos, 3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol y 1-metil-3-(N-metil-N-(2-propinil)-aminometil)-indol se mostraron particularmente activos con valores de  $I_{50}$  de  $5 \times 10^{-7}$  M y  $4 \times 10^{-7}$  M, respectivamente, y actividades relativas a la Pargilina, tomada como referencia, de 32 % y 75 %, respectivamente.

BIBLIOGRAFIA

- ( 1 ) " Biochemistry and Function of Biogenic amines in the Central nervous System ". N. Seiler, L. Denisch y H. Schenkeider, Angew. Chem. ( int. Edit. ) 10, 51-67 ( 1.971 )
- ( 2 ) H. Blaschko. Experientia, 13, 9 ( 1.957 )
- ( 3 ) B. Weiss y G. Rossi. Am. J. Pharm., 135, 206 ( 1.963 )
- ( 4 ) H. Corrodi y G. Jonsson. J. Histochem. Cytochem., 15, 65 ( 1.967 )
- ( 5 ) N. A. Hillarp, K. Fuxe y A. Dahlstrom. Pharmacol. Rev., 18, 727 ( 1.966 )
- ( 6 ) F. E. Bloom y N. J. Giarmann. Ann. Rev. Pharmacol., 8, 229 ( 1.968 )
- ( 7 ) J. J. Schildkraut y S. S. Kety. Science, 156, 21 ( 1.967 )
- ( 8 ) M. Holzbauer y M. Vogt. J. Neurochem., 1, 8 ( 1.956 )
- ( 9 ) A. Pletscher, P. A. Shore y B. B. Brodie. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 116, 84 ( 1.956 )
- ( 10 ) A. Carlsson, M. Lindqvist, T. Magnusson y B. Waldeck. Science, 127, 471 ( 1.958 )
- ( 11 ) P. A. Shore. Pharmacol. Rev., 14, 531 ( 1.962 )
- ( 12 ) J. H. Pirch, R. H. Reed y K. E. Moore. Intern. J. Neuropharmacol. 6, 375 ( 1.967 )
- ( 13 ) B. B. Brodie. The Scientific Basis of Drug Therapy in Psychiatric, Pergamon, Oxford ( 1.965 )
- ( 14 ) A. Carlsson. Neuropsychopharmacology, 2, 417 ( 1.961 )
- ( 15 ) P. A. Shore, in Mechanisms of release on Biogenic Amines ( Proceedings of an International Symposium, Stockholm, 1.965 ) Ist Ed., U. S. von Euler et al., eds., Pergamon, Oxford 1.966
- ( 16 ) E. A. Zeller, R. Stern y M. Wenk. Helv. Chim. Acta, 23, 3 ( 1.940 )
- ( 17 ) H. Blaschko. Pharmacol. Rev., 4, 415 ( 1.952 )
- ( 18 ) G. Steensholt. Acta Phys. Scand., 14, 356 ( 1.947 )
- ( 19 ) J. G. Hirsch. J. Exp. Med., 97, 345 ( 1.953 )

- ( 20 ) E. Kolb. Zentralbl. Veterinärmediz., 3, 570 ( 1.956 )
- ( 21 ) F. Buffoni y H. Blaschko. Proc. Roy. Soc. ( London ), Ser. B., 161, 153 ( 1.964 )
- ( 22 ) M. L. Hare. Biochem. J., 22, 968 ( 1.928 )
- ( 23 ) Y. Kobayashi. Arch. Biochem. Biophys., 71, 352 ( 1.957 )
- ( 24 ) E. A. Zeller, in The Enzymes, Vol. 2, part. 1, 1<sup>st</sup> Ed., J. B. Sumner y K. Myrbäck eds., Academic, New York, 1.951, p. 536
- ( 25 ) G. C. Cotzias y V. P. Dole. J. Biol. Chem., 196, 235 ( 1.952 )
- ( 26 ) C. W. Tabor, H. Tabor y S. M. Rosenthal. J. Biol. Chem., 208, 645 ( 1.954 )
- ( 27 ) H. Blaschko y R. Bonney. Proc. Roy. Soc. ( London ), Ser. B., 156, 268 ( 1.962 )
- ( 28 ) E. A. Zeller, J. Barsky, E. R. Berman, M. S. Cherkas y J. R. Fouts. J. Pharmacol. Exp. Therap., 124, 282 ( 1.958 )
- ( 29 ) F. Bernheim y M. L. C. Bernheim. J. Biol. Chem., 123, 317 ( 1.938 )
- ( 30 ) J. M. Hill y P. J. G. Mann. Biochem. J., 91, 171 ( 1.964 )
- ( 31 ) R. H. Weaver y E. J. Herbst. J. Biol. Chem., 231, 637-647 ( 1.959 )
- ( 32 ) E. A. Zeller. Pharmacol. Rev., 11, 387 ( 1.959 )
- ( 33 ) E. A. Zeller, J. Barsky, L. A. Blanksma y J. C. Lazanas. Federation Proc., 16, 276 ( 1.957 )
- ( 34 ) H. Blaschko, in The Enzymes, Vol. 8, P.D. Boyer, H. Lardy y K. Myrbäck, eds., Academic, New York, 1.963, p. 337
- ( 35 ) E. A. Zeller, in The Enzymes, Vol. 8, P. D. Boyer, M. Myrbäck y H. Lardy, eds., Academic, New York, 1.963. p. 313
- ( 36 ) E. A. Zeller, J. Barsky y E. R. Berman. J. Biol. Chem., 214, 267 ( 1.955 )
- ( 37 ) H. S. Mason. Advances Enzymol., 19, 79 ( 1.957 )
- ( 38 ) B. H. Youdim y T. L. Sourkes. Can. J. Biochem., 43, 1305 ( 1.965 )
- ( 39 ) V. Gene Erwin y L. Hellerman. J. Biol. Chem., 242, 4230 ( 1.967 )
- ( 40 ) B. E. P. Swoboda. Abstr. 5<sup>th</sup> Federation European Biochem. Soc. Meeting, Oslo 1.967, Universitetsforlaget, Oslo, 1.967, p. 72
- ( 41 ) K. F. Tipton. Biochim. Biophys. Acta, 159, 451-9 ( 1.968 )

- ( 42 ) E. A. Zeller. " Metabolic Inhibitors ". Academic Press New York London. Vol. II, p. 55 ( 1.963 )
- ( 43 ) B. T. Ho. J. Pharmacol. Science, 61, 821-37 ( 1.972 )
- ( 44 ) M. Dixon y E. C. Webb. " Enzymes ". Longsmans, en Pharmacol. Agentes, Ed. M. Gordon. Ac. Press Inc. New York, 1, 446-543 ( 1.964 )
- ( 45 ) J. A. Fuentes y V. G. Longo. Neuropharmacology, 1.971, 10, 15-23 Pergamon Press. Printed in Gt. Britain.
- ( 46 ) T. Beng, H. O. Williams, M. McIssac, K. E. Walker y V. Estevez. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 57, N° 2, February 1.968
- ( 47 ) P. Millé, J. P. Malrieu, J. Benain, J. Y. Lalenmand y M. Juliá. J. Med. Chem., 11, 207 ( 1.968 )
- ( 48 ) E. Jucker. Angew. Chem., 15, 267 ( 1.961 )
- ( 49 ) L. R. Sweet, W. B. Martin, J. D. Taylor, G. M. Everett, A. A. Wikes y Y. C. Gladish. Ann. N. Y. Acad. Sci., 107, 891 ( 1.963 )
- ( 50 ) G. L. Zircle y C. Kaiser. Monoamineoxidase inhibitors ( non hidrazines ) en " Psychopharmacologie Agents ", Ed. M. Gordon, Acad. Press 1.964, Vol. I, p. 445-54
- ( 51 ) W. J. Jencks. Catalysis in Chemistry and Enzymology. Mc Graw-Hill Books, 459-62 ( 1.969 )
- ( 52 ) F. Bennington, R. D. Morin y L. C. Clarck. The Alabama Journal of Medical Sciencia, 2, 397-403 ( 1.965 )
- ( 53 ) F. A. Jenner. Anglo-German Med. Rev., 1, 437 ( 1.962 )
- ( 54 ) W. R. Boehme. J. Am. Chem. Soc., 75, 2502 ( 1.953 )
- ( 55 ) A. S. F. Ash y W. R. Wragg. J. Chem. Soc., 3887 ( 1.958 )
- ( 56 ) T. Kralt, W. J. Asma, H. H. Haeck y H. D. Moed. Recueil Trav. Chim. Pays-Bas, 80, 313-24 ( 1.961 )
- ( 57 ) E. H. P. Young. J. Chem. Soc. 3493 ( 1.958 )
- ( 58 ) P. H. James y H. R. Snyder. Organic Synthesis, 39, 31 ( 1.959 )
- ( 59 ) N. A. Remers y R. K. Brown. " Heterocyclic Compounds " Part. I Wiley Interscience, New York, 1.972, p. 116
- ( 60 ) E. Wenkert, J. H. Udelhofen y N. K. Bhattacharyya. J. Am. Chem. Soc., 81, 3768 ( 1.959 )
- ( 61 ) R. V. Heinzelman, W. C. Anthony, D. A. Little y J. Szmuszkowicz.

- J. Org. Chem., 25, 1548-58 ( 1.960 )
- ( 62 ) A. Kalir y S. Szara. J. Med. Chem., 9 (5), 793-4 ( 1.966 )
- ( 63 ) G. F. Smith. J. Chem. Soc., 3842 ( 1.954 )
- ( 64 ) C. B. Butter. J. Am. Chem. Soc., 76, 713 ( 1.954 )
- ( 65 ) V. P. Rodionov y T. K. Veselovskaya. Trudy Moskov. Khim. Tekhnol. Inst. N° 23, 25 ( 1.956 ); C. A. 53, 9178 ( 1.959 )
- ( 66 ) J. L. Neumeyer, U. V. Moyer y J. E. Leonard. J. Med. Chem., 12, 450-2 ( 1.969 )
- ( 67 ) G. N. Walker y M. A. Moore. J. Org. Chem., 26, 432-9 ( 1.961 )
- ( 68 ) J. H. Billman y A. C. Diesing. J. Org. Chem., 22, 1068 ( 1.957 )
- ( 69 ) J. Thesing. Ber. 87, 507 ( 1.954 )
- ( 70 ) T. Herz y J. Brasch. J. Org. Chem., 23, 1513 ( 1.958 )
- ( 71 ) A. M. Sladkov y A. G. Shabanova. C. A., 68, 95413 e ( 1.968 )
- ( 72 ) K. Yokoyama, S. Kawano y K. Sugiyama. C. A., 62, 4631 ( 1.965 )
- ( 73 ) H. R. Snyder, E. L. Eliel y R. E. Carnahan. J. Am. Chem. Soc., 72, 2958 ( 1.950 )
- ( 74 ) T. Wielan y C. Y. Hsing. Ann., 526, 188 ( 1.936 )
- ( 75 ) H. R. Snyder, C. W. Smith y J. M. Stewart. J. Am. Chem. Soc., 66, 200 ( 1.944 )
- ( 76 ) C. H. Schramm. J. Am. Chem. Soc., 73, 2961 ( 1.951 )
- ( 77 ) T. A. Geissman y A. Armen. J. Am. Chem. Soc., 74, 3916 ( 1.952 )
- ( 78 ) E. M. Tanner. Spectrochim. Acta, 9, 282-6 ( 1.957 )
- ( 79 ) B. G. Gower y E. Leete. J. Am. Chem. Soc., 85, 3683-5 ( 1.963 )
- ( 80 ) E. Werle, in Hope Seyler Thierfelder Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse. Vol VI/A loth, Springer, Berlin, 1.964, p. 653
- ( 81 ) N. H. Creasy. Biochem. J., 64, 178 ( 1.956 )
- ( 82 ) G. C. Cotzias y V. P. Dole. J. Biol. Chem., 190, 665 ( 1.951 )
- ( 83 ) G. C. Cotzias y J. J. Greenough. Arch. Biochem. Biophys., 75, 15 ( 1.958 )
- ( 84 ) T. L. Sourkes, E. Torvnsend y G. N. Hansen. Can. J. Biochem. Physiol., 33, 725 ( 1.955 )
- ( 85 ) A. L. Green y Th. M. Haughton. Biochem. J., 78, 172 ( 1.961 )
- ( 86 ) H. Weissbach, T. E. Smith, J. W. Daly, B. Witkop y S. Udenfriend.



- J. Biol. Chem., 235, 1160 ( 1.960 )
- ( 87 ) H. Soep. Pure Appl. Chem., 3, 481 ( 1.961 )
- ( 88 ) H. Soep. " Proceedings of the Second international Symposia on Enzymas in Clinical Chemistry " Ghent ( Bélgica ). Butherborths ( Londres ) 9, 481 ( 1.962 )
- ( 89 ) E. A. Zeller. Helv. Chim. Acta, 23, 1502 ( 1.940 )
- ( 90 ) E. A. Zeller, in " The Enzymes ". Vol. 8, P. D. Boyer, H. Lardy y K. Myrbäck, eds., Academic Press Inc. 1.963, p. 313
- ( 91 ) B. M. Braganca, J. H. Quastel y R. Schucher. Arch. Biochem. Biophys., 52, 18 ( 1.954 )
- ( 92 ) E. J. Conway y A. Byrne. Biochem. J., 27, 419 ( 1.933 )
- ( 93 ) A. L. Green y Th. M. Haughton. Biochem. J., 76, 44 ( 1.950 )
- ( 94 ) A. L. Green. Biochem. J., 34, 217 ( 1.962 )
- ( 95 ) H. Blaschko, D. Richter y H. Schlossmann. Biochem. J., 31, 2187 ( 1.937 )
- ( 96 ) H. I. Kohn. Biochem. J., 31, 1693 ( 1.937 )
- ( 97 ) V. Zeller, G. Ramachander y E. A. Zeller. J. Med. Chem., 8, 440 ( 1.956 )
- ( 98 ) R. A. Deitrich y V. G. Erwin. Analytical Biochemistry, 30, 395-402 ( 1.962 )
- ( 99 ) C. Giordano, J. Bloom y J. P. Merrill. Experientia, 16, 346 ( 1.960 )
- ( 100 ) P. O. Gaurot y E. Rosengren. Med. Exptl., 6, 315 ( 1.962 )
- ( 101 ) N. W. Umbreit, R. H. Burris y J. F. Stander, Manometric Techniques, Burgess, Pub. Co. Minneapolis, 64, 66, 46, 47 y 1-17 ( 1.959 )
- ( 102 ) M. Bernabé Pajares. Tesis Doctoral. " Psicofármacos potenciales. Síntesis de indol-2-hidracin derivados y su actividad como inhibidores de monoaminooxidasa ". Universidad de Madrid. Facultad de Ciencias ( 1.965 ), p. 86-7
- ( 103 ) L. Maître. J. Pharm. Exp. Therap., 157(1), 81-8 ( 1.967 )
- ( 104 ) R. P. Halliday, C. S. Davis, J. P. Heotis, D. T. Pals, E. J. Watson y R. K. Bickerton. J. Pharm. Sci., 57(3), 430-3 ( 1.968 )
- 